

ANNEE 1963

THÈSE

POUR LE

N°
717

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Charles NAUCIEL

né le 6 avril 1933 à Paris (12e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

LA RECHERCHE DE L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF

AU COURS DES LITHIASES RENALES.

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Charles NAUCIEL

né le 6 avril 1933 à Paris (12e)

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le :

LA RECHERCHE DE L'HYPERPARATHYROIDISME PRIMITIF

AU COURS DES LITHIASES RENALES.

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Eichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque GARCIN (R.)
	Foch (Suresnes) LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	LELONG (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MARIE (J.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	GAULTIER (M.)
Sémiologie médicale	PADOVANI (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	DOMART (A.)
Clinique urologique (Necker)	POILLEUX (F.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) GONNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.), Pr. s. ch. DUFONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) MADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.)
Obstétrique	MUSSET (R.) ROSEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (M.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.), Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEY (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

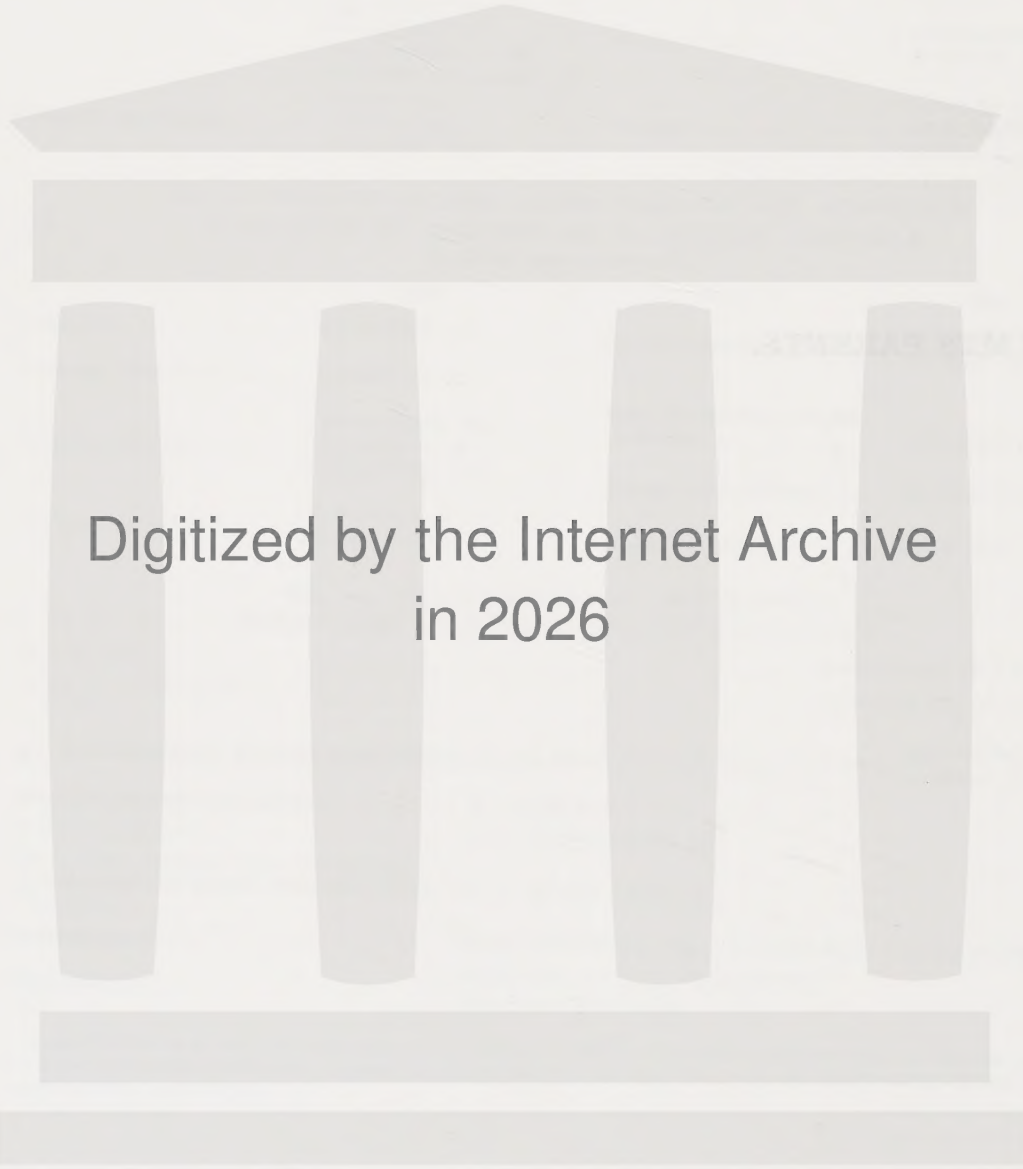
Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0036

A Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Professeur de clinique médicale

Médecin de l'Hôpital Broussais.

J'ai eu le privilège d'être son élève durant
mon externat et mon internat.

Il m'a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse
admiration et de ma profonde gratitude.

A TOUS MES MAITRES

A mes Maitres d'externat :

Monsieur le Professeur H. MONDOR (in memoriam)

Monsieur le Docteur F. BENOIT

Monsieur le Docteur J. HEWITT.

A mes Maitres d'internat :

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Professeur R. BASTIN

Monsieur le Docteur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur L. DE GENNES

Monsieur le Professeur agrégé M. CACHIN

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

Monsieur le Professeur F. COSTE.

A tous ceux qui m'ont aidé et instruit.

Monsieur le Docteur TOURNEUR

Professeur Agrégé
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur C. LAPRESLE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur D. CHRISTOL

Professeur agrégé

Monsieur le Docteur D. FRITEL

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Ph. TCHERDAKOFF

Professeur agrégé

Monsieur le Docteur H. BRICAIRE

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur L. MOREAU

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur F. PERGOLA

Médecin assistant des Hôpitaux

Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur CAYLA

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur G. LAGRUE

Médecin des Hôpitaux, Professeur agrégé

Dont l'aide bienveillante m'a été d'un
précieux secours pour l'élaboration de
cette thèse.

En témoignage de ma profonde recon-
naissance.

A Monsieur le Docteur J. A. LIEVRE

Médecin des Hôpitaux

Dont la contribution à l'étude de l'hyper-
parathyroïdisme a été si importante.

Et qui a bien voulu nous communiquer
les éléments essentiels d'une de nos
observations.

En témoignage de mon admiration et de
ma reconnaissance.

P L A N

- 1ère Partie

Hyperparathyroïdisme primitif

- . Rappel physiologie
- . Clinique
- . Signes biologiques
- . Diagnostic différentiel
- . Ana-Path
- . Physiopathologie
- . Traitement

- 2ème Partie

Résultats personnels

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdisme primaire a longtemps été considéré comme une affection très rare dont la symptomatologie était principalement osseuse.

Les travaux accomplis ces dernières années ont montré qu'en réalité cette affection était assez fréquente et que sa symptomatologie était dominée par les calcifications rénales (lithiase et néphrocalcinose).

Deux questions se posent :

1° Comment reconnaître l'origine parathyroïdienne d'une lithiase rénale ?

- Avec quelle fréquence retrouve-t-on cette étiologie ?

Nous allons tenter de répondre à ces questions.

Dans la première partie de notre travail, nous résumerons les principales données récentes concernant l'hyperparathyroïdisme primaire, afin de préciser la place de la lithiase rénale dans le cadre de cette affection, les moyens de diagnostic et la thérapeutique.

Dans la deuxième partie, nous rapporterons les résultats de la recherche de l'hyperparathyroïdisme chez 138 malades examinés dans le service de notre maître le Professeur P. MILLIEZ.

PREMIERE PARTIE

L'HYPERTHYROIDISME PRIMITIF

I - PHYSIOLOGIE DES PARATHYROÏDES

Son étude permet de comprendre les signes biologiques et la pathogénie de l'hyperparathyroïdisme.

La fonction essentielle des parathyroïdes est de maintenir la calcémie.

Rappelons que le calcium plasmatique comprend une fraction non diffusible et une fraction diffusible. La fraction non diffusible est liée aux protéines et constitue près de la moitié du calcium plasmatique total. La fraction diffusible comprend une fraction ionisée, la plus importante, et une fraction liée aux acides organiques. Dans le plasma, le rapport des ions calciques et phosphatiques tend à rester constant (notion classique confirmée récemment par Walser)(155).

L'ablation des parathyroïdes est suivie d'une diminution de la calcémie et d'une élévation de la phosphorémie. Dans les urines les taux du calcium et du phosphore diminuent.

L'injection de parathormone a les effets inverses.

L'action primitive de la parathormone s'exerce-t-elle sur l'os ou sur le rein ? Cette question a été longtemps débattue. On admet aujourd'hui que la parathormone agit simultanément en ces deux points.

A - Action sur le tissu osseux

Au point de vue histologique, l'os est formé de lamelles osseuses, contenant des cellules, les ostéocytes.

Dans le tissu osseux compact, les lamelles osseuses sont disposées concentriquement et forment le système de Havers.

Dans le tissu spongieux, les lamelles osseuses sont disposées suivant un réseau irrégulier, à l'intérieur duquel se trouve la moelle osseuse.

Le tissu osseux est en perpétuel remaniement. L'ostéogénèse semble être sous la dépendance des ostéoblastes, l'ostéolyse sous la dépendance des ostéoclastes. Normalement il existe un équilibre entre ces deux processus(138).

Au point de vue biochimique, le tissu osseux est formé d'une matrice protéique et de sels minéraux.

- La matrice protéique est formée pour la plus grande part de fibres collagènes. Entre les fibres collagènes se situe une substance fondamentale constituée par des glycoprotéides.

- L'élément minéral est représenté principalement par des cristaux d'hydroxy-apatite : $3 \text{Ca}_3 (\text{PO}_4)_2 (\text{OH})_2 \text{Ca}$. Ces cristaux sont disposés le long des fibres collagènes.

Les ions situés à la surface des cristaux sont en équilibre avec ceux du milieu extra cellulaire et constituent la "fraction échangeable". Les ions calciques, Ca^{++} , peuvent ainsi pénétrer dans le milieu extra cellulaire, soit par échange ionique (avec des ions H^+ , Na^+ , Mg^{++} ...) soit pour compenser une chute du produit $(\text{Ca}^{++}) (\text{PO}_4 \text{H}^-)$.

La "fraction échangeable" est par ailleurs en équilibre avec la "fraction non échangeable" qui correspond au reste du cristal d'hydroxy-apatite (.141)(129)

Action de la parathormone

a) - L'étude histologique montre que des injections répétées de parathormone provoquent :

- une disparition des ostéoblastes,
- une prolifération des ostéoclastes,
- une résorption lacunaire intense,

- une fibrose de la moelle.

Cette action sur le tissu osseux est bien due à une action directe de la parathormone.

En effet, BARNICOT en transplantant les parathyroïdes au contact des os du crâne fait apparaître une ostéolyse locale.

GAILLARD a pu montrer, *in vitro*, l'action de la parathormone sur des cultures de tissu osseux.

b) - Sur le plan biochimique, une partie du Ca^{++} échangeable peut quitter le tissu osseux, pour compenser une baisse de la phosphorémie. Mais l'action essentielle de la parathormone est ostéolytique, car on observe une mobilisation à la fois du Ca^{++} et du PO_4H^- . Les études isotopiques ont montré que le calcium radioactif pouvait être mobilisé alors qu'il avait quitté le compartiment "échangeable".

Le parathormone n'intervient donc pas en modifiant des échanges ioniques, mais bien par son action ostéolytique (129).

Mécanisme d'action

a) - Certains auteurs pensent que la parathormone agit en favorisant la secrétion d'acides (acide citrique en particulier) par les cellules osseuses. L'abaissement local du pH favoriserait la solubilité des cristaux d'hydroxyapatite.

b) - ENGEL en utilisant des doses massives d'hormone, chez le rat, observe des modifications de l'affinité tinctoriale des glycoprotéides du tissu osseux. Ces modifications seraient le témoin d'un processus de dépolymérisation. En même temps, il observe une augmentation des glycoprotéides dans le sang et les urines. Il pense alors que l'action primitive de la parathormone est de dépolymériser et de solubiliser les glycoprotéides de la substance fondamentale (44)(45).

Mais cette théorie séduisante a subi des critiques sévères.

HAUSMANN (1961) pour des raisons purement arithmétiques pense que l'élévation des glycoprotéides sériques observée par ENGEL ne peut être d'origine osseuse (68).

SHETLAR (1956) a obtenu une élévation des glycoprotéides sériques avec une hormone dénaturée par le formol, et sans action sur la calcémie. Il est donc possible que l'élévation des glycoprotéides sériques ne témoigne que d'une réaction à l'introduction d'une substance protéique étrangère (143).

RASMUSSEN (1961) pense qu'il n'est pas possible de conclure que l'action primitive de la parathormone est de dépolymériser la substance fondamentale, surtout si cela signifie une action directe, sans médiation cellulaire.

c) - En conclusion, il semble que la parathormone, par son action sur les cellules osseuses augmente la résorption osseuse. Elle provoque une destruction de la matrice et une libération de Ca^{++} et de PO_4H^- sans que l'on sache quel est le premier phénomène (129).

B - Action sur le rein

Normalement les phosphates inorganiques du plasma sont d'abord filtrés par le glomérule (ils sont entièrement ultrafiltrables aux concentrations usuelles) puis réabsorbés pour la plus grande part au niveau du tube proximal. Pour certains auteurs, la réabsorption tubulaire pourrait augmenter jusqu'à un maximum (Tm P) au delà duquel toute augmentation de la quantité de phosphore filtrée se traduit par une augmentation égale de la quantité excrétée.

L'existence d'une sécrétion tubulaire des phosphatés a été démontrée chez certains animaux. Elle est encore discutée chez les mammifères(11)

La parathormone augmente la phosphaturie. En effet, l'ablation des parathyroïdes est suivie d'une chute de la phosphaturie. L'injection de parathormone provoque une élévation rapide de la phosphaturie, avant même que les taux sanguins du P et du Ca aient varié.

Il n'y a pas d'augmentation de la filtration glomérulaire. L'action de la parathormone s'exerce sur le tube rénal. On ignore si elle porte sur la réabsorption ou sur la sécrétion du phosphore (RASMUSSEN)(129).

Le rein est l'organe le plus sensible à la parathormone. Il répond plus vite et à des doses plus faibles que le tissu osseux (RASMUSSEN).

ALBRIGHT avait pensé, durant une certaine période, que l'action primitive de la parathormone était rénale : l'augmentation de la phosphaturie entraînant une baisse de la phosphorémie, et cette dernière une élévation compensatrice de la calcémie. Mais la néphrectomie n'empêche pas les effets osseux de la parathormone de s'exercer.

C - Les autres actions de la parathormone

Elles sont moins bien établies :

a) - Plusieurs auteurs (TALMAGE, KLEEMAN) ont montré que la parathormone augmentait la réabsorption tubulaire du calcium. Mais GORDAN (63) nie ce fait.

Rappelons que la physiologie de l'excrétion rénale du calcium est complexe et encore mal connue (134). Seule, la fraction ultra-filtrable du calcium franchit la membrane glomérulaire. La réabsorption a lieu au niveau du tube distal (36). Elle porte essentiellement sur la fraction ionisée qui est réabsorbée en quasi-totalité. La fraction complexée (citrate, sulfate) n'est que peu ou pas réabsorbée (134). On a montré récemment qu'il existait aussi une sécrétion tubulaire, au niveau du tube proximal (36).

b) - Plusieurs auteurs (129) ont trouvé que la parathormone augmentait l'absorption intestinale du calcium. Cette action n'a pas été confirmée par WASSERMAN (156).

c) - L'action sur le magnésium est discutée (109). Il semble que la parathormone augmente l'élimination urinaire du magnésium, mais c'est peut-être par l'intermédiaire de l'hypercalcémie, car il existe une compétition entre

le Mg^{++} et le Ca^{++} pour la réabsorption tubulaire (36).

D - Régulation

Elle est assurée par le taux sanguin du calcium. Une baisse de la calcémie stimule la sécrétion parathyroïdienne, une élévation la freine (129).

COPP (35) vient de mettre en évidence une seconde hormone parathyroïdienne, la calcitonine, dont l'action est hypocalcémiante. Elle ne semble être sécrétée que lorsqu'il existe une hypercalcémie.

Les relations de la parathormone avec la vitamine D sont complexes. L'expérimentation animale montre que la présence de vitamine D est indispensable pour que la parathormone puisse exercer son action sur le tissu osseux. Au niveau du tube rénal, au contraire, la vitamine D a une action opposée à celle de la parathormone : elle diminue la phosphaturie (67).

E - Nature de la parathormone

La parathormone a été récemment purifiée par RASMUSSEN (129). C'est un polypeptide dont le poids moléculaire est de 9.500. Cette hormone purifiée possède toutes les propriétés physiologiques attribuées à la parathormone.

II - CLINIQUE

A - Historique

Entre 1891 et 1910, VON RECKLINGHAUSEN décrit une ostéite fibro-kystique qui portera son nom. VON RECKLINGHAUSEN considère cette affection comme une variété de la maladie rachitique-malacique.

En 1904, ASKENAZY découvre un adénome parathyroïdien à l'autopsie d'un sujet atteint d'ostéite fibro-kystique. Mais sous l'impulsion d'ERDHEIM on considère que l'hypertrophie parathyroïdienne est secondaire à la maladie osseuse, comme dans l'ostéomalacie ou le rachitisme.

C'est en 1926, que MANDL apporte la preuve de l'origine parathyroïdienne de la maladie, en guérissant pour la première fois un malade par parathyroïdectomie.

Deux ans plus tard, LERI, LAYANI, LIEVRE et J. WEILL font pratiquer la première intervention en France.

En 1931, LIEVRE consacre sa thèse à la maladie qu'il propose de nommer "ostéose parathyroïdienne". Il relève une cinquantaine d'observations anatomiques dans la littérature et 18 parathyroïdectomies efficaces. LIEVRE signale déjà que "la lithiase est presque constante aux autopsies" (95).

Mais c'est ALBRIGHT qui, en 1934, décrit les hyperparathyroïdismes se traduisant par une lithiase rénale, sans signe osseux. Il écrit cette phrase prophétique : "nous pensons qu'à l'avenir l'hyperparathyroïdisme sera découvert fréquemment au cours de la lithiase rénale et que l'hyperparathyroïdisme avec lithiase rénale et sans lésions osseuses sera la forme la plus fréquente de l'hyperparathyroïdisme"(2).

Il développe de nouveau ce point de vue dans l'ouvrage qu'il publie en 1948, avec REIFENSTEIN, et qui connaît une grande diffusion (1).

Durant les années suivantes, la recherche systématique de l'hyperparathyroïdisme au cours des lithiases rénales permet à certains centres hospitaliers de rassembler un nombre considérable de cas. C'est ainsi que la MAYO CLINIC a recueilli 380 cas (84), le MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL de Boston 230 cas (33), HELLSTROM 138 cas, à Stockholm (73), GORDAN (62) 80 cas à San Francisco Mc GEOWN (105) 76 cas à Belfast.

Aux symptômes osseux et rénaux qui gardent la première place, sont venus d'ajouter d'autres symptômes.

ROGERS, en 1944, en examinant systématiquement les parathyroïdes lors des autopsies, découvre un adénome parathyroïdien chez deux sujets décédés d'ulcus.

En 1957, COPE montre que l'hyperparathyroïdisme peut se compliquer de pancréatite.

HELLSTROM, enfin, en 1954 et 1958, insiste sur la fréquence de l'hypertension artérielle (69)(74).

B - Généralités

L'hyperparathyroïdisme peut s'observer à tout âge, mais surtout à l'âge moyen de la vie.

La maladie est environ deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme (1)(33)(123).

Elle est d'un grand polymorphisme. La symptomatologie est dominée en général par les signes rénaux, parfois les signes osseux ou digestifs, plus rarement neuro-psychiques. Ces signes s'associent diversement. Ils peuvent tous manquer.

C - Les signes rénaux

Rompant avec la tradition, nous les décrirons les premiers, car ce sont les plus fréquents.

I - Lithiase rénale et néphrocalcinose

a) Fréquence au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif

En 1947, NORRIS publiait une revue de la littérature portant sur 322 cas. Des calcifications rénales étaient signalées dans 37 % des cas et elles n'étaient isolées que dans 5 % des cas (123).

Les statistiques plus récentes montrent que la lithiase rénale est le symptôme le plus fréquent. On l'observe dans 3 cas sur 4 environ (cf. Tableau n° 1)

C'est aussi le symptôme le plus souvent révélateur.

Dans la majorité des cas, il n'existe pas de manifestations osseuses associées.

La néphrocalcinose est plus rare : on l'observe dans 10 % des cas environ. HELLSTROM dans une série de 70 cas, publiée en 1955 (70), trouve autant de néphrocalcinoses que de lithiases (19 lithiases, 20 néphrocalcinoses, et 17 associations). Dans une publication ultérieure (73), il considère cependant que la néphrocalcinose est beaucoup moins fréquente que la lithiase.

b) - Caractères de la lithiase rénale

Classiquement c'est une lithiase bilatérale et récidivante. C'est en effet une éventualité fréquente.

La lithiase est bilatérale dans la moitié des cas de la Mayo Clinic(84) 16 fois sur 19 pour HARRISON (66), 11 fois sur 15 pour LANE (92).

Elle évolue souvent depuis longtemps (LIEVRE), depuis 7 ans en moyenne dans la série de HARRISON, depuis plus de 10 ans dans la majorité des cas de BOGDONOFF. La moitié des malades de HELLSTROM (70)(73) ont subi

des interventions urologiques et souvent de façon itérative.

La lithiase rénale peut cependant revêtir d'autres aspects. Elle est rarement coralliforme (3 % des hyperparathyroïdismes de la Mayo Clinic) Elle peut être vésicale : 2,6 % des cas dans la même série, 4 sur 27 dans la série de Bogdonoff (16).

Surtout il faut savoir que la lithiase d'origine parathyroïdienne n'a, bien souvent, aucun caractère particulier. Dans la série de la Mayo Clinic, elle est unilatérale dans près de la moitié des cas, et le calcul est unique 1 fois sur 3. Dans certains cas, il existe des coliques néphrétiques sans lithiase apparente (92).

Fait important, sur le plan chimique c'est toujours une lithiase calcique (1). Les calculs sont formés selon les cas de phosphate de calcium, d'oxalate de calcium, ou d'un mélange des deux. En cas de surinfection urinaire, on trouve en outre des phosphates ammoniaco-magnésiens (70).

D'après Helstrom (69) il existe une infection urinaire dans la moitié des cas.

c) - Caractères de la néphrocalcinose

Elle est parfois associée à la lithiase rénale ou plus souvent isolée (1)(73).

Elle est souvent diffuse et bilatérale, mais elle peut être localisée et unilatérale. Les calcifications siègent surtout au niveau des pyramides. Elles sont parfois constituées de petites taches opaques, à peine visibles, qu'il faudra rechercher avec soin. Ailleurs, elles forment des concrétions volumineuses, apparaissant comme des calculs intra-parenchymateux (70).

d) - Fréquence de l'hyperparathyroïdisme au cours des lithiases et des néphrocalcinoses

Cette fréquence est loin d'être négligeable. De nombreuses statistiques établies dans des pays différents, donnent des résultats qui sont dans l'ensem-

ble assez concordants (cf. tableau n° 2)

D'après ces statistiques, il semble donc que 3 à 5 % des lithiases rénales calciques soient d'origine parathyroïdienne.

Certains auteurs trouvent une fréquence plus élevée. Il est possible que leur technique d'examen soit meilleure. Mais il est plus vraisemblable qu'une certaine sélection préalable des lithiasiques joue un rôle. Les lithiases bilatérales, récidivantes ou hypercalciuriques peuvent avoir été plus volontiers adressées dans des services s'intéressant à l'hyperparathyroïdisme. Lorsque ce point est précisé dans les publications, on observe en effet une plus grande fréquence de l'hyperparathyroïdisme au cours des lithiases récidivantes ou hypercalciuriques (tableau n° 3).

Les néphrocalcinoses ont été moins étudiées. MORTENSEN (120) parmi 91 néphrocalcinoses retrouve une étiologie parathyroïdienne dans 42 % des cas.

e) - En France, la forme lithiasique pure de l'hyperparathyroïdisme est restée longtemps mal connue. LIEVRE (96) pouvait écrire en 1950 :

" En France, il a été recueilli dans ces dernières années quelques observations d'adénomes parathyroïdiens, mais on n'a pas relevé une proportion normale d'hyperparathyroïdisme à forme rénale; des efforts doivent être faits pour découvrir de tels cas qui ont peut-être été négligés, il faut remarquer que ces formes à symptomatologie rénale sont susceptibles d'évoluer jusqu'à la mort avec leur masque de lithiase ou d'insuffisance rénale et que le diagnostic a pu en être méconnu de façon définitive".

On peut ajouter que le diagnostic ne sera pas redressé à l'autopsie, car les vérifications anatomiques telles qu'elles sont pratiquées habituellement ne comportent pas la recherche systématique d'une lésion parathyroïdienne.

Ces dernières années, cependant, quelques observations ont été rapportées en France. En 1955, LIEVRE et CHIGOT (97) rapportaient un cas de forme lithiasique pure. Ils retrouvaient une autre observation française, publiée

Auteurs	nbre de cas	% de calcif. rénales	% de formes rénales Révélatrices	Néphrocalcino-se (%)	% de formes sans signes osseux	Remarques
KEATING (1961)	380	76,5	69	7	-	
COPE (1960)	230	-	57			
HELLSTROM (1962)	138	88			55	
RIDDICK (1962)	34	52		0	29	
Mc GEOWN (1962)	76	85			85	
BOGDONOFF (1956)	27	77			44	
LIEVRE (1962)	25	64	52	4	12	Service de rhumatologie.
GOLDMAN (1957)	23	82		4	-	Années 1955-56
HARRISON (1960)	22	100		13	100	Service d'Urologie.
MIEHER (1961)	21	57		18		

TABLEAU I

Fréquence de la lithiase et de la néphrocalcino-
se au cours de l'hyperparathyroïdisme.

Auteur	Nombre de lithiases	% d'hyperparathyroïdisme	Lieu
ALBUQUERQUE (1962)	275	5, 8	Brésil
BEARD (1950)	150	8	U.S.A.
COTTET (1962)	288	3	France
FEY (1957)	100	2	France
FETTER (1960)	172	3, 5	U.S.A.
HARRISON (1960)	292	7, 5	G.B.
HELLSTROM(1955)	766	3	Suède
HEYMAN (1960)	125	5	U.S.A.
HODGKINSON (1958)	344	2, 3	G.B.
LANE (1961)	109	6	Irlande
LITIN (1961)	119	4	U.S.A.
MILNE (1954)	302	1, 3	U.S.A.
MELICK (1958)	207	9, 7	U.S.A.

TABLEAU II

Fréquence de l'hyperparathyroïdisme au cours
des lithiases calciques.

Auteur	Nombre de Lithiases	% d'hyperparathyroïdisme	Remarques
BOYCE (1961)	90	12	L.R. récidivantes
GOLDMAN (1957)	?	7	L.R. hypercalciuriques
HODGKINSON (1962)	108	24	L.R. hypercalciuriques
Mc GEOWN (1960)	380	17	L.R. surtout récidivantes.

TABLEAU III

Fréquence de l'hyperparathyroïdisme au cours des
Lithiases récidivantes ou hypercalciuriques

l'année précédente par DELANNOY et coll. Certains cas figurent dans les statistiques de FEY et de COTTET (tableau n° 2). Enfin HAMBURGER a pu en recueillir 12 observations au cours des trois dernières années (101).

II - Les altérations de la fonction rénale

Les altérations portent d'abord sur les fonctions tubulaires, mais à un stade avancé l'insuffisance rénale devient globale.

a) - La réabsorption de l'eau

La polyurie est un symptôme très fréquent de l'hyperparathyroïdisme.

Elle est souvent modérée, mais on retrouve presque toujours un défaut de concentration des urines (69)(56)(41). Cette anomalie est facile à mettre en évidence. Normalement, après une restriction hydrique de 18 à 24 h., la densité urinaire doit atteindre au moins 1028. On admet qu'un résultat inférieur à 1025 est pathologique.

L'étude de la réabsorption tubulaire maximum de l'eau ($Tm^c H_2O$) montre que celle-ci est diminuée (FOURMAN P.)(56).

Dans certains cas, la polyurie est très marquée. Elle peut simuler un diabète insipide. Elle s'accompagne de polydipsie et parfois d'un état de deshydratation avec chute de poids (COHEN) souvent favorisé par des troubles digestifs associés. Cette polyurie n'est pas influencée par la pitressine et les urines restent hypotoniques par rapport au plasma (COHEN)(30).

b) - L'équilibre acido-basique

Plusieurs auteurs ont signalé une insuffisance de l'excrétion des ions H^+ lors de l'épreuve au chlorure d'ammonium (FOURMAN P., COHEN). On a même rapporté des observations où il existait une acidose hyperchlorémique (49)(50)(51).

A l'inverse, d'autres auteurs (6)(154) ont observé des cas où il existait une alcalose, malgré la présence d'une hyperazotémie.

c) - La réabsorption du sodium et du potassium

Dans quelques cas, on trouve signalée une fuite tubulaire du sodium(6) ou du potassium (154)(49).

d) - Les clearances

LICHTWITZ (93) trouve une clearance de l'urée très abaissée dans 5 cas sur 11.

EDVALL (41) a étudié de façon détaillée 20 malades de HELLSTROM, dont 14 ont pu être contrôlés après l'intervention. Les 2/3 des malades ont des clearances à l'inuline et au P.A.H. inférieures à la normale. Ces clearances s'abaissent modérément après l'intervention. EDVALL en conclut que l'hyperparathyroïdisme provoque une hyperhémie rénale relative. Ce phénomène expliquerait, en partie, la survenue possible d'une insuffisance rénale mortelle aussitôt après la parathyroïdectomie (2 cas dans la série de HELLSTROM).

Toutefois d'autres auteurs (COHEN, REUBI) dans des observations isolées, notent au contraire une amélioration des clearances après l'intervention (30) (131).

EDVALL trouve en outre que la chute de la sécrétion tubulaire maximum du P.A.H. (T_m P.A.H.) est plus marquée que celles des clearances à l'inuline et au P.A.H. et qu'elle n'est pas modifiée par l'intervention. Elle semble traduire une altération tubulaire irréversible.

e) - Une insuffisance rénale globale avec azotémie peut survenir après un délai souvent très long. Elle s'accompagne en général d'hypertension artérielle, d'albuminurie et d'anémie.

Cette insuffisance rénale peut être révélatrice. Dans un cas d'EVANS c'est la biopsie rénale qui mit sur la voie du diagnostic en montrant une néphrocalcinose (50).

f) - Fréquence des altérations de la fonction rénale.

Le défaut de concentration des urines est quasi-constant pour HELLSTROM.

Les troubles plus sévères semblent dépendre de la durée et de l'importance de l'hypercalcémie. Des taux supérieurs à 130 - 140 mg. semblent toujours très nocifs (EPSTEIN)(49).

Un tiers des malades de HELLSTROM (73) ont des altérations sévères de leurs fonctions rénales. LIEVRE (100) compte 4 insuffisances rénales sur 25 cas.

L'atteinte des fonctions rénales a une importance pronostique capitale. C'est pourquoi il faut reconnaître et traiter le plus précocement possible l'hyperparathyroïdisme primitif.

III - L'Hypertension artérielle

Nous décrivons ce symptôme avec les signes rénaux, car l'hypertension artérielle observée au cours de l'hyperparathyroïdisme est vraisemblablement d'origine rénale.

C'est un symptôme fréquent : HELLSTROM l'observe dans 70 % des cas COPE (33), dans 1/3 des cas, MILNE dans 3 cas sur 7 (117).

HELLSTROM distingue trois groupes parmi les hypertendus (74).

Un premier groupe (comprenant la moitié des hypertendus) est formé de sujets où l'hypertension existe avant l'intervention et persiste après elle. Ces sujets ont une chute notable de la filtration glomérulaire (clearance à l'inuline).

Dans le 2^e groupe, l'hypertension artérielle disparaît après l'intervention. L'hypertension est ici toujours modérée et la filtration glomérulaire est peu modifiée.

Dans le 3^e groupe, l'hypertension apparaît dans les années qui suivent l'intervention. Dans ce groupe l'apparition de l'hypertension est précédée d'une réduction de la filtration glomérulaire. HELLSTROM trouve une bonne corrélation entre l'altération des fonctions rénales et l'hypertension artérielle. Il conclut que cette dernière est d'origine rénale.

Il n'existe pas de corrélation apparente avec la lithiase rénale. Ce sont les hyperparathyroïdismes sévères, avec lésions osseuses, qui se compliquent le plus volontiers d'hypertension.

Comme nous le verrons, l'hypertension artérielle a également une grande importance pronostique.

D - Les signes osseux

a) - Fréquence

La fréquence varie selon les statistiques.

Elle a varié dans le temps. NORRIS dans sa revue générale, publiée en 1947, relevait la présence de signes osseux dans plus de 90 % des cas. Dans les longues séries publiées récemment, on ne trouve des signes osseux qu'environ une fois sur trois, et ce n'est qu'une fois sur 10 qu'on observe des signes osseux sans calcifications rénales (tableau n° 4).

Dans un même service la fréquence relative des signes osseux a diminué à partir du moment où l'on a commencé à rechercher systématiquement l'hyperparathyroïdisme au cours des lithiases rénales (1)(84)(59).

La fréquence des signes osseux peut varier aussi selon l'orientation du service. Dans les services de rhumatologie, la proportion de formes osseuses est évidemment plus élevée. Dans les services d'urologie, au contraire, les signes osseux ne sont que rarement retrouvés : aucun cas dans la série de HARRISON, 1 cas sur 20 dans la série de MELLICK (66)(110).

b) - Signes cliniques

Nous serons brefs sur leur description que l'on peut trouver dans les traités :

- les douleurs osseuses sont fréquentes. Elles siègent au niveau des parties portantes du squelette (rachis lombaire et membres inférieurs). Elles sont augmentées ou réveillées par la pression des os. On peut parfois observer

des douleurs localisées d'une grande intensité. Ces douleurs sont souvent trompeuses, pouvant simuler une affection articulaire.

- Des fractures spontanées sont possibles (9 cas dans une série de 50 malades de HELLSTROM)(69).

- Les tumeurs palpables ne sont pas rares. Elles ont l'aspect histologique de tumeurs à cellules géantes. Elles siègent avec prédilection au niveau des maxillaires, plus rarement au niveau des membres. HELLSTROM sur 138 cas relève 12 tumeurs dont 9 siègent sur les maxillaires (73).

- Le crâne est parfois hypertrophié.

- Une chute des dents peut s'observer

- Dans les formes très avancées, on peut rencontrer des déformations qui peuvent être considérables : cyphose, réduction de la taille, incurvation des membres, déformations du thorax.

c) - Signes radiologiques

1 - L'ostéite fibro-kystique est la forme classique. Elle se traduit par une déminéralisation diffuse et par la présence :

- d'images géodiques, souvent multiples, pouvant siéger n'importe où mais plus volontiers sur les os longs, les maxillaires, les extrémités.

- d'images tumorales. Ce sont des opacités irrégulières, creusées de zones claires et traversées par des cloisons plus ou moins denses. Elles repoussent souvent le périoste et donnent à l'os un aspect soufflé.

Les clichés peuvent encore mettre en évidence des fractures, et des déformations (du bassin, de la colonne). Au maximum on peut observer une véritable destruction du squelette.

Cette forme classique ne se rencontre plus que dans un faible pourcentage d'hyperparathyroïdisme : 11 % des cas dans la série de la Mayo Clinic (84).

2 - Les formes discrètes sont plus fréquentes.

Auteurs	Nombre de cas	% de signes osseux	% de signes osseux révélateurs	% de signes osseux isolés	Remarques
KEATING (1961)	380	28	14	-	Service de rhumatologie. Années 1955-56 Service d'urologie
COPE (1960)	230		27		
HELLSTROM (1962)	138	44		12	
Mc. GEQWN (1962)	76	10			
RIDDICK (1962)	34	20		6	
LIEVRE (1962)	25	88		36	
GOLDMAN (1957)	23			8	
HARRISON (1960)	22	0			
MIEHER (1961)	21		43		
BOGDONOFF (1956)	27	40		7	

TABLEAU IV

Fréquence des symptômes osseux au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif.

Elles se traduisent par une déminéralisation diffuse plus ou moins marquée. Cette déminéralisation est souvent peu apparente. On la recherchera au niveau des maxillaires. ALBRIGHT avait insisté sur la disparition de la lamina dura qui contraste avec la persistance d'une densité normale au niveau des dents. Ce signe n'est ni spécifique, ni constant. GORDAN a pu trouver parfois une persistance de la lamina dura, au cours d'ostéites fibro-kystiques typiques (62).

Au niveau du crâne on peut trouver un aspect granuleux (1)(101)(84).

Les zones où la décalcification apparaît le plus précocement sont les extrémités des clavicules et les phalanges où l'on peut observer une résorption sous-périostée (84)(62). LIEVRE (101) conseille de prendre sur un même cliché la main du malade et celle d'un témoin.

3 - Formes atypiques

On a écrit :

- Des formes avec traits de LOOSER-MILKMAN (37)(94)(64).
- Des aspects pagetoïdes (94).
- Des formes condensantes (94)(64)(146).
- Des aspects de rachitisme chez l'enfant (158).

d) - La biopsie osseuse

Pour LICHTWITZ (93) la biopsie de la crête iliaque ne montre que rarement l'aspect classique de résorption ostéoclastique, avec fibrose médullaire. On observe en général l'aspect suivant : larges bordures ostéoïdes, prolifération ostéoblastique. Les ostéoclastes sont rares, les travées osseuses sont quelquefois encochées et irrégulièrement disposées. Cet aspect que l'on peut rencontrer dans l'ostéomalacie, est de grande valeur diagnostique chez un sujet hypercalcémique.

LIEVRE (101) trouve également que la biopsie osseuse est un examen utile.

Ces auteurs ont surtout étudié des formes osseuses de l'hyperparathyroïdisme. GORDAN (62) a pratiqué des biopsies osseuses chez 35 sujets dont 4 seulement avaient des altérations osseuses radiologiquement décelables. Dans 30 cas il trouve des altérations histologiques, dans les 5 autres cas la biopsie est normale.

En conclusion, le squelette peut donc paraître normal, même à l'examen histologique. Cette éventualité avait déjà été signalée par ALBRIGHT (1).

E - Les signes digestifs

Les troubles digestifs sont fréquents : anorexie, constipation, nausées, vomissements.

L'ulcère et la pancréatite méritent une description particulière.

1- L'ulcère gastro-duodénal.

a) - Fréquence :

- Elle varie selon les statistiques :

- 15,5 % dans la série de la Mayo Clinic (84)
- 11,5 % dans la série de HELLSTROM (71)
- 8,8 % pour SAINT GOAR (139)(140)
- 23 % dans la série de 34 cas de RIDDICK (135).

Dans certaines publications, on précise qu'il existait en outre des sujets ayant des douleurs de type ulcéreux, mais sans confirmation radiologique (SAINT-GOAR, HELLSTROM).

La fréquence est plus grande chez l'homme que chez la femme (139). HELLSTROM trouve une fréquence de 28 % chez l'homme contre 4,6 % chez la femme.

D'après une étude de FRAME portant sur 300 ulcéreux, l'hyperparathyroïdisme serait la cause de 1,3 % des ulcères (57).

b) - Caractères de l'ulcère d'origine parathyroïdienne

Cette question a fait l'objet d'une revue générale de WILDER (1961) portant sur 52 observations (157).

On observe 2 fois plus de cas chez l'homme que chez la femme.

L'ulcère est 4 fois plus souvent duodénal que gastrique. Deux cas d'ulcus double ont été rapportés.

L'ulcère évolue souvent depuis longtemps (depuis plus de 10 ans dans la moitié des cas) lorsque le diagnostic d'hyperparathyroïdisme est porté. C'est donc souvent le premier signe de la maladie : 8 % des cas d'après COPE (33).

Dans 2/3 des cas c'est un ulcère rebelle, s'accompagnant souvent de vomissements. Il est classique de signaler qu'il est aggravé par le régime lacté et les poudres alcalines.

La sécrétion gastrique a été peu étudiée. Dans un cas de Howard (80) l'ulcus duodénal s'accompagnait d'achlorhydrie. Après la parathyroïdectomie la sécrétion gastrique est redevenue normale. Dans un cas rapporté par ATLAS il existait au contraire une "hyperacidité gastrique" (6).

Dans plus de la moitié des cas, l'ulcère est encore évolutif au moment de la parathyroïdectomie. L'intervention entraîne presque toujours une amélioration et souvent une guérison de l'ulcère (HELLSTROM, WILDER).

2 - La pancréatite

a) - Fréquence :

Les pancréatites d'origine parathyroïdienne ne sont connues que depuis 1957. Néanmoins MIXTER pouvait en 1962, en relever 62 cas dans la littérature, dont un cas français rapporté par DECHAUME (118)(40).

A la Mayo Clinic, la fréquence est de 2,6 % (84). Au Massachusetts général Hospital, la fréquence est de 7 % parmi les 155 cas recueillis depuis 1950 (118).

b) - Clinique

Dans la moitié des cas, les signes de pancréatite sont les premiers symptômes de l'hyperparathyroïdisme.

Dans la moitié des cas au moins il existe des calcifications radiologiquement visibles.

Le type anatomo-clinique de la pancréatite est variable. Dans la moitié des cas, environ, il s'agit d'une pancréatite aiguë. Il faut savoir que la poussée de pancréatite peut ramener la calcémie à la normale et faire méconnaître ainsi le diagnostic étiologique. Assez souvent la pancréatite aiguë survient dans les suites de la parathyroïdectomie. Elle peut entraîner la mort.

Dans d'autres cas, c'est un tableau de pancréatite chronique douloureuse, ou plus rarement non douloureuse..

F - Les autres symptômes

I - Manifestations générales

L'asthénie est fréquente, plus rarement on note un amaigrissement, une anémie. La céphalée n'est pas rare (HELLSTROM)(69).

Une tachycardie, avec raccourcissement de l'espace QT est habituelle lorsque la calcémie est très élevée.

2 - Signes neuro-psychiques

Ils apparaissent surtout pour les fortes hypercalcémies :

- hypotonie avec faiblesse musculaire et parfois areflexie (56)
- apathie, état dépressif
- ou bien agitation avec état confusionnel, hallucinations. La ponction lombaire peut montrer une hyperalbuminorachie (42).

3 - Calcifications métastatiques

Outre les calcifications rénales et pancréatiques, on peut observer des calcifications péri-articulaires, artérielles et trachéo-bronchiques. Parfois

la faux du cerveau est calcifiée. On recherchera toujours à la lampe à fente des calcifications cornéennes (kératopathie en bande) et conjonctivales.

4 - Perception de la tumeur parathyroïdienne

Il est rare, mais non exceptionnel de pouvoir palper une petite tumeur de la région cervicale (3 fois sur 21 cas pour MIEHER)(112), mais il est difficile d'affirmer cliniquement sa nature (parathyroïdienne, thyroïdienne ou ganglionnaire).

Il est utile de pratiquer une radiographie de l'oesophage, pour rechercher une compression par un éventuel adénome médiastinal.

G - L'évolution spontanée

Elle est généralement très lente. En effet lorsque le diagnostic est porté, les premiers symptômes sont souvent apparus depuis plus de 10 ans, voire depuis plus de 20 ans (16)(92)(100). La durée moyenne d'évolution est de 8 ans dans la série de HELLSTROM (73), de 7 ans dans la série de HARRISON (66), de 6 ans et demi dans la série de BEISEL (10).

Il est évidemment du plus haut intérêt de faire un diagnostic précoce, avant l'installation d'altérations rénales irréversibles.

Au cours de l'évolution, on peut voir survenir, outre les manifestations cliniques déjà étudiées, deux types d'incidents :

a) La nécrose spontanée de la tumeur parathyroïdienne .

Cette éventualité exceptionnelle a été signalée par quelques auteurs (66)(80)

b) La crise hypercalcémique

Elle apparaît pour des calcémies atteignant, ou dépassant 170 mg/l. CARLSON (1960) en relève 25 cas dans la littérature (26).

Elle se traduit par des troubles de la conscience (obnubilation), des douleurs abdominales avec vomissements, une tachycardie avec raccourcis-

sement de l'espace QT, une élévation de l'azotémie. La mort est fréquente par syncope ou insuffisance rénale.

Cette crise est souvent déclenchée soit par une immobilisation, soit par une intervention urologique. Aussi CARLSON conseille-t-il d'intervenir d'abord sur les parathyroïdes avant tout autre acte chirurgical.

Une crise hypercalcémique impose une intervention d'urgence sur les parathyroïdes.

H - Les formes cliniques

a) - Les formes latentes

Elles sont loin d'être rares : 12 % des cas de la Mayo Clinic entrent dans cette catégorie (84).

Le diagnostic est fait par hasard, dans des circonstances variables (RANDALL)(128):

- Découverte d'une tumeur parathyroïdienne, lors d'une intervention sur la thyroïde. Cette éventualité s'est produite 4 fois dans la série de 34 cas de RIDDICK. Il est indispensable de prélever du sang pendant ou au décours de l'intervention pour vérifier que la tumeur était sécrétante et entraînait une hypercalcémie.

- Découverte fortuite de lésions osseuses, d'une lithiase rénale ou d'une néphrocalcinose, sur des radiographies demandées dans un autre but.

- Découverte d'une hypercalcémie alors qu'on recherchait une hypocalcémie en vue d'expliquer certains symptômes neurologiques.

b) - L'adénomatose pluri-endocrinienne

Une soixantaine de cas ont été rapportés (MIEHER)(111). C'est une affection héréditaire qui semble se transmettre sur le mode dominant.

Elle associe une adénomatose des parathyroïdes, de l'hypophyse, des flots de Langerhans et plus rarement des cortico-surrénales. Dans les obser-

vations, les atteintes glandulaires sont diversement associées, mais d'après MOLDAWER, lorsque l'atteinte de 2 glandes est notée, il n'est généralement pas possible d'affirmer que les autres sont indemnes (119).

L'atteinte parathyroïdienne est dans la moitié des cas à type d'adénomatose multiple (MOLDAWER). Nous verrons à propos de l'anatomie pathologique que l'adénomatose multiple tend à être décrite actuellement sous le nom d'hyperplasie à cellules principales. C'est cette dernière expression qui est utilisée par MIEHER (111) pour décrire les lésions parathyroïdiennes de ses malades.

L'atteinte pancréatique est souvent multiple. Les tumeurs pancréatiques sont parfois insulino-sécrétantes et responsables d'accidents hypoglycémiques. Dans d'autres cas elles réalisent un syndrome de Zollinger-Ellison. On sait que ce syndrome comprend un ulcus récidivant souvent multiple, une hyper-sécrétion gastrique, acide, considérable et des tumeurs langheranhsiennes souvent métastatiques. Certains considèrent le syndrome de Zollinger-Ellison comme une variété clinique de l'adénomatose pluri-endocrinienne, plutôt que comme une entité (MIEHER).

Ce type d'atteinte pancréatique explique la fréquence élevée des ulcus au cours de l'adénomatose pluri-endocrinienne (25 % parmi les 28 cas analysés par MOLDAWER).

L'atteinte hypophysaire se traduit parfois par une acromégalie, en rapport avec un adénome éosinophile. Ailleurs c'est un adénome chromophile qui reste le plus souvent latent, ou qui peut parfois être responsable d'un panhypopituitarisme (MOLDAWER).

L'atteinte des surrénales est souvent latente, mais on a pu observer des syndromes de Cushing, et probablement un syndrome de Cohn (111).

On a décrit également dans certaines observations des adénomes de la thyroïde, de la glande pinéale, de la muqueuse bronchique, et dans deux cas une polypose gastrique (MOLDAWER).

c) - Le cancer parathyroïdien

Sa fréquence est difficile à préciser, car les critères de diagnostic sont discutés.

Il semble que ce soit souvent une tumeur à malignité réduite (82). Elle peut parfois donner des métastases principalement pulmonaires, hépatiques et osseuses. La récurrence locale ne survient généralement qu'après un délai assez prolongé.

Les survies peuvent être de longue durée.

e) - L'hyperparathyroïdisme de la femme enceinte

Quelques observations ont été publiées. L'enfant naît généralement tétanique, car ses parathyroïdes sont probablement hypoplasées (98)(105).

III - SIGNES BIOLOGIQUES

A - Données statiques

Classiquement, l'hyperparathyroïdisme primitif s'accompagne d'une baisse de la phosphorémie et d'une élévation du calcium sanguin, des phosphatases alcalines, du calcium et du phosphore urinaires. En fait tous ces signes biologiques sont inconstants.

I - Le calcium sanguin total

a) - Technique

Les techniques reposant sur la précipitation du calcium (par l'oxalate en général) tendent à être abandonnées. Elles sont de réalisation délicate et comportent des causes d'erreur.

Le dosage à l'aide d'un photomètre à flamme a l'avantage d'être rapide, mais il existe des causes d'erreurs, en particulier des interférences dues à la présence de phosphates et de sulfates (141).

C'est le dosage par E.D.T.A. qui est actuellement le plus utilisé.

Il faut insister sur le fait que les dosages de la calcémie doivent être pratiqués par un laboratoire entraîné, sinon on risque d'avoir des résultats souvent erronés.

b) - Limite supérieure de la normale

Elle varie selon les techniques et selon les auteurs. Dans son traité de 1948, ALBRIGHT donnait comme valeur normale de la calcémie: 100 ± 10 mg par litre. Le chiffre de 110 mg est encore considéré par beaucoup de médecins comme la limite supérieure de la normale.

Mais actuellement de nombreux auteurs, et en particulier ceux qui ont une grande expérience de l'hyperparathyroïdisme, considèrent qu'un taux égal ou supérieur à 105 mg est déjà très suspect (KEATING, HELLSTROM, COPE, BEARD, LIEVRE, LICHTWITZ, GOLDZIEHER, ALBUQUERQUE)(84)(73)(33)(9)(101)(93)(61)(3).

A la Mayo Clinic, par exemple: 95 % des sujets normaux ont une calcémie inférieure ou égale à 104 mg et 99 % ont une calcémie inférieure ou égale à 106 mg (84).

Il faut signaler qu'une variation importante du taux des protides peut modifier la calcémie (car près de la moitié du calcium est liée aux protides).

c) - Au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif, la calcémie est élevée.

L'hypercalcémie peut être massive, vers 150 - 200 mg.

Elle est plus souvent modérée, vers 120 - 130 mg.

On insiste ces dernières années sur la fréquence des hyperparathyroïdismes où l'hypercalcémie est discrète. C'est dans ces formes que la délimitation précise de la limite supérieure de la normale est d'un intérêt capital.

Enfin, la calcémie peut être à plusieurs reprises dans les limites de la normale. On a rapporté des cas où la calcémie restait normale pendant une longue période (HARRISON, GOLDZIEHER, HYDE)(66)(61)(81).

Ces formes où l'hypercalcémie est discrète ou intermittente ne sont pas rares (HARRISON). Dans la série de 380 cas de la Mayo Clinic, 52 ont un ou plusieurs dosages dans les limites de la normale, et dans 12 cas la moyenne des résultats est également dans les limites de la normale (84). Parmi les 10 derniers cas observés par BOGDONOFF, 5 avaient par moment une calcémie normale - (16). PRONOVE, sur 20 cas, en compte 9 dont la calcémie est inférieure à 110 mg. LICHTWITZ sur 7 malades en a 3 dont la calcémie est par moment normale, HYDE en a 4 sur 7 (125)(93)(81).

En raison de ces faits, tous les auteurs insistent sur la nécessité de répéter les dosages de la calcémie au moins 3 à 5 fois lorsqu'on suspecte un hyperparathyroïdisme.

Chez un même sujet, on peut observer parfois des variations importantes de la calcémie (93)(135)(61), mais en général les variations sont de faible amplitude (84)(135).

La plupart des auteurs considèrent qu'une élévation de la calcémie (même si elle n'est que discrète et transitoire) est indispensable au diagnostic (Mc GEOWN, HELLSTROM, KEATING, REYNOLDS)(104)(72)(84)(132).

2 - Le calcium ionisé

Les techniques de dosage sont très délicates et peu précises (141).

Certains auteurs ont trouvé une élévation du pourcentage de calcium ionisé au cours de l'hyperparathyroïdisme, d'autres une diminution (93).

HYDE et WALSER trouvent un pourcentage normal (81)(155).

HELLSTROM considère ce dosage comme étant sans intérêt pratique (72).

3 - Le phosphore sanguin

a) - La limite inférieure de la normale varie selon les auteurs entre 32 et 24 mg.

Elle est en effet de 32 mg pour BEISEL, 30 mg pour LIEVRE, MIEHER, RIDDICK, 28 mg pour PRONOVE, 27 mg pour BOGDONOFF, et 24 pour GOLDMAN.

A la Mayo Clinic 95 % des sujets normaux ont une phosphorémie supérieure à 26 mg (chiffre choisi comme limite inférieure de la normale) (84).

b) - Au cours de l'hyperparathyroïdisme, la phosphorémie est abaissée, mais ce symptôme est très inconstant.

Dans la série de la Mayo Clinic, il manque dans 41 % des cas (en l'absence d'insuffisance rénale).

L'hypophosphorémie manque dans 60 % des cas dans une série de 80 cas de GORDAN (62), dans 35 % des cas dans une série de 48 de HELLSTROM (69). Elle manque 6 fois sur 20 dans la série de PRONOVE, 5 fois sur 14 dans celle de REYNOLDS 4 fois sur 21 dans celle de MIEHER, 4 fois sur 11 dans celle de LICHTWITZ (125)(132)(112)(93).

4 - La calciurie de 24 heures

Les urines seront recueillies dans une verrerie décalcifiée.

a) - Il existe une grande dispersion des résultats chez les sujets normaux. La limite supérieure de la normale varie selon les auteurs et selon le régime. En régime normal, la limite supérieure de la normale est de 300 mg chez l'homme, et 250 chez la femme (77)-(38). Mais environ 10% des sujets normaux peuvent avoir des valeurs supérieures. Pour Litin la limite supérieure est de 250 mg dans les deux sexes (102).

Avec un régime pauvre en calcium (apportant moins de 200 mg de calcium par jour), la limite supérieure est de 200 mg pour ALBRIGHT, MIEHER LANE, LITIN, elle est de 170 mg pour KEATING, de 160 mg pour HENNEMAN.

Un régime pauvre en calcium ne semble pas améliorer la valeur de l'examen (66)(81)(102).

Il est préférable de répéter le dosage de la calciurie à plusieurs reprises.

b) - Au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif, la calciurie est élevée.

Elle est parfois très élevée, pouvant atteindre 1000 (30) voire 1600 mg (23)

Cependant l'hypercalciurie manque assez souvent, même en l'absence d'insuffisance rénale. Elle manque dans 18 % des cas dans la série de la Mayo Clinic, dans la moitié des cas d'une série de HELLSTROM (69). Elle manque avec une fréquence variable dans d'autres séries plus courtes : 4 fois sur 20

(PRONOVE), 5 fois sur 18 (BEISEL), 4 fois sur 15 (MIEHER), 1 fois sur 13 (SPENCER-LASZLO), 4 fois sur 14 (REYNOLDS) (125)(10)(146)(132).

5 - La phosphaturie

Elle est classiquement élevée, mais elle dépend en grande partie des ingesta.

L'hyperphosphaturie est probablement responsable de l'aspect trouble des urines, souvent signalé (30)(100).

6 - Les phosphatases alcalines

En général, elles ne sont élevées que lorsqu'il existe des lésions osseuses (REYNOLDS, KEATING, ALBRIGHT).

7 - Magnésium

Certains auteurs ont trouvé une diminution du taux sanguin du magnésium et une augmentation du taux urinaire (109).

8 - Valeur des données statiques

Aucun des signes biologiques de l'hyperparathyroïdisme primitif n'est constant, ni spécifique. Néanmoins c'est l'hypercalcémie qui est le signe le plus fidèle et le plus important pour le diagnostic.

Les résultats peuvent varier d'un jour à l'autre, spontanément. Ils peuvent varier aussi sous l'influence de certains facteurs : régime, et insuffisance rénale en particulier.

a) Régime

ALBRIGHT -(1) a montré qu'un régime très riche en phosphore pouvait ramener à la normale les taux sanguins et urinaires du phosphore et du calcium chez un hyperparathyroïdien.

C'est pourquoi certains auteurs ont proposé, à l'inverse, un régime pauvre en phosphore dans le but d'accentuer ou de faire apparaître certains

signes biologiques d'hyperparathyroïdisme. Au régime pauvre en phosphore on ajoute, en général, l'administration d'un sel d'alumine pour bloquer l'absorption intestinale du phosphore.

PRONOVE obtient ainsi une hypercalciurie chez ses 18 malades alors qu'elle manquait dans 6 cas auparavant (il associe un régime pauvre en calcium) (126).

On peut obtenir aussi une accentuation de l'hypercalcémie (28) ou une baisse de la phosphorémie (59).

Surtout, et c'est là le fait le plus intéressant, on peut faire apparaître une hypercalcémie chez un sujet jusque là normocalcémique. GORDAN (62) obtient ce résultat dans 3 cas, GOLDZIEHER (61) dans 2 cas, HYDE (81), dans 1 cas.

b) - Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale a sur les taux sanguins et urinaires du phosphore et du calcium des effets exactement opposés à ceux de la parathormone (39).

Une insuffisance rénale modérée suffit souvent à faire disparaître l'hypo-phosphorémie et l'hypercalciurie. Cette éventualité est fréquente.

B - Epreuves dynamiques

On peut les regrouper sous 4 rubriques :

- test aux corticoïdes
- épreuves d'élimination du phosphore
- freination parathyroïdienne par perfusion calcique
- étude du métabolisme osseux.

I - Test aux corticoïdes

THOMAS (150) conseille de donner 200 mg de cortisone par jour, pendant au moins 10 jours. LICHTWITZ (93) donne 25 mg de prédnisone pendant 5 jours.

Au cours de l'hyperparathyroïdisme, la calcémie n'est pas réduite par

les corticoïdes. Mais des exceptions sont possibles (KEATING, GWINUP, GORDAN) (84) (65) (62).

A l'inverse les hypercalcémies non parathyroïdiennes cèdent généralement aux corticoïdes. Mais là encore des exceptions sont possibles (les hypercalcémies cancéreuses sont souvent rebelles).

II - LES EPREUVES D'ELIMINATION DU PHOSPHORE

Elles sont très diverses :

A - Clearance du phosphore (C_p)

La mesure de la C_p (suivant la formule $\frac{UV}{P}$) a été proposée par Olajos. Elle a été bien codifiée par KYLE (88).

Pour que l'on puisse mesurer la clearance d'une substance, il faut qu'elle soit entièrement ultra-filtrable et qu'elle ne soit pas modifiée dans le néphron. Ces conditions sont remplies pour les phosphates (LIEVRE et CAMUS) (99). Il faut aussi que le taux sanguin ne varie pas pendant l'épreuve. Or la phosphorémie varie durant le nycthémère. Il est donc préférable d'opérer toujours à la même heure (dans la matinée en pratique) et sur une période de 2 à 4 heures pour que les variations de la phosphorémie restent négligeables (LIEVRE et CAMUS).

La technique usuelle est donc la suivante (88)(99) : le matin à jeun, la vessie est vidée, puis on recueille les urines pendant une période de 2 à 4 heures qui sera mesurée avec précision. La diurèse sera assurée par une ingestion d'eau d'au moins un litre durant la première moitié de l'épreuve. Il faut obtenir un débit urinaire supérieur à 1,5 ml/mn pour LIEVRE, 2 ml pour BEISEL, 5 ml pour KYLE. On mesure le volume des urines émises pendant l'épreuve, et on y dose le phosphore. Au milieu de l'épreuve on prélève du sang pour déterminer la phosphorémie.

Dans les jours qui précèdent l'examen, le régime sera normal. Un régime pauvre en phosphore peut ramener à la normale la C_p d'un hyperparathyroïdien (KYLE).

Résultats :

Chez un sujet normal, la mesure répétée de la C_p peut montrer quelques variations, mais les résultats restent dans les limites de la normale (LIEVRE et CAMUS).

La limite supérieure de la normale se situe aux environs de 15 ml pour la plupart des auteurs.

La C_p est augmentée au cours de l'hyperparathyroïdisme, mais des exceptions sont possibles (tableau n° 5).

Auteurs	Sujets normaux			Hyperparathyroïdiens sans insuffisance rénale		Régime
	nbre	moy.	limite super.	Nbre	Résultats	
KYLE 1958	25	10,8	15,5	5	Tous en dessous de la normale	Normal
LIEVRE 1961	100	8,7	16	5	id. (27 à 48)	Normal
BEISEL 1961				17	id. (17 à 40)	Normal
YAMAHIRO 1962	10	8,4	14,3	8	2 fois normale	600 mg P/m2
REYNOLDS 1960	32*	11,5	21	14	4 fois normale	Normal

TABLEAU n° 5 - La C_p chez le sujet normal et hyperparathyroïdien.

* (La plupart des témoins de Reynolds sont des lithiasiques)

B - Le pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore (% RTP)

Cet examen a été proposé par CRAWFORD.

$$\% \text{ R T P} = \frac{\text{R T P}}{\text{F G P}} \times 100$$

F G P = désigne la filtration glomérulaire du phosphore. Elle est égale à la filtration glomérulaire (souvent déterminée en pratique par la clearance à la créatinine) multipliée par la phosphorémie (P_{sg}) :

$$\text{F G P} = \text{C}_{\text{cr}} \times \text{P}_{\text{sg}}$$

R T P est égale à la quantité de phosphore filtrée moins la quantité excrétée dans les urines (dans le même temps) :

$$\text{R T P} = \text{F G P} - \text{P}_{\text{ur.}}$$

Par un calcul simple, on montre que :

$$\% \text{ R T P} = 100 \cdot 1 - \frac{\text{C}_{\text{p}}}{\text{C}_{\text{cr}}}$$

Certains auteurs se contentent de déterminer le rapport $\frac{\text{C}_{\text{p}}}{\text{C}_{\text{cr}}}$ ce qui a la même signification (NORDIN) (121).

La détermination des clearances oblige à recueillir les urines avec un minutage précis, durant une période de 1 à 4 h. selon les auteurs (REYNOLDS, THOMAS, SCHAAF, TALPERS, REISS) et à assurer une diurèse abondante.

CHAMBERS (28) a proposé d'éviter ces inconvénients en transformant la formule $\frac{\text{C}_{\text{p}}}{\text{C}_{\text{cr}}}$ en $\frac{\text{P}_{\text{ur.}} \times \text{Cr.}_{\text{sg}}}{\text{Cr.}_{\text{ur}} \times \text{P}_{\text{sg}}}$. Dans ce cas il suffit de doser le phosphore et la créatinine dans le sang et les urines. CHAMBERS et coll. utilisent les urines de la nuit émises au réveil (59). BOYCE utilise les urines de 24 h. (20). Cette technique est critiquée par REYNOLDS qui pense que le débit urinaire est trop faible pour que la mesure soit précise (132).

Les résultats chez les sujets normaux et hyperparathyroïdiens (sans insuffisance rénale) figurent dans le tableau n° 6.

On voit d'après ce tableau que la limite inférieure de la normale varie selon les auteurs de 74 à 87 %.

YAMAHIRO pense que la dispersion des résultats vient de l'absence de contrôle des ingesta de phosphore. Il instaure, 4 jours avant l'examen, un régime apportant chaque jour 600 mg. de phosphate par m² de surface corporelle. Il obtient ainsi une limite inférieure de la normale à 87 %, mais son étude ne porte que sur 10 témoins (159).

Certains auteurs ont utilisé des régimes pauvres en phosphore (62) associés parfois à une administration d'hydroxyde d'alumine destinée à bloquer l'absorption intestinale du phosphore (YAMAHIRO, BERNSTEIN, PRONOVE)(159) (11)(126).

Auteurs	Témoins		Hyperparathyroïdiens (sans insuff. rénale)		Régime
	Nbre	Résultats	Nbre	Résultats	
BEIZEL 1961			17	10 cas inf. à 78°/° tous inf. à 86°/°	Normal
BOYCE 1961	7	82 à 99	11	1 résultat normal	160 mg Ca 1005 mg P
CHAMBERS 1956	56	78 à 91	10	1 résultat normal	
REYNOLDS 1936	36+	74 à 96	14	9 cas sup. à 75 °/° 6 cas sup. à 80°/°	normal
RIDDICK 1962 & REISS 1959	31+	77 à 93	24	1 résultat normal	1 litre de lait
SCHAAF 1954	10	91,3 ⁺ 3,3*	3	Tous inf. à la normale	normal
TALPERS 1959	15	90,5 ⁺ 1,1*	1	65°/°	normal
THOMAS 1958 1959	7	84 à 91	14	3 résultats normaux	
YAMAHIRO 1962	10	87 à 94	8	tous inf. à la normale	600 mg P/m ²

TABLEAU n° 6 - le % RTP chez les témoins et les hyperparathyroïdiens : + = Témoins pour la plupart lithiasiques
* = Ecart-type

On observe alors une augmentation du % RTP aussi bien chez les témoins que chez les hyperparathyroïdiens, et la valeur de l'épreuve n'est pas modifiée (YAMAHIRO, CHAMBERS). Ce phénomène explique les constatations faites par REISS (130) chez certains hyperparathyroïdiens qui avaient initialement un % RTP normal et chez qui l'adjonction de 1 litre de lait au régime fit baisser sensiblement le % RTP.

En conclusion, la limite inférieure de la normale dépend de l'apport alimentaire de phosphore. Il semble donc préférable de fournir un apport contrôlé de phosphore, dans les jours qui précèdent la détermination du % de RTP.

La dispersion des résultats, chez les témoins, peut provenir encore du fait que certains auteurs ont choisi la plupart de leurs témoins parmi les lithiasiques. Or, nous verrons que, chez les lithiasiques, il existe souvent une augmentation de l'élimination du phosphore. Ce fait explique probablement que la limite inférieure de la normale soit très basse (74 et 77 %) chez les témoins étudiés par REISS et par REYNOLDS.

Au total il faut interpréter les résultats de la littérature en fonction de 3 variables:

- technique de l'examen (en particulier modalités du recueil d'urines)
- ingesta de phosphore
- choix des témoins.

Au cours de l'hyperparathyroïdisme le % RTP est généralement abaissé mais il peut être normal, même en l'absence d'insuffisance rénale (tableau n° 6.)

C - L'index d'excrétion du phosphore

MILNE a trouvé que la valeur du rapport $\frac{C_p}{C_{cr}}$ était en relation linéaire avec le logarithme du taux du phosphore sanguin (P_{sg}).

$$\text{Normalement } \frac{C_p}{C_{cr}} = 0,64 \cdot \log P_{sg} - 0,25 \pm 0,12$$

(le P_{sg} est exprimé en mg/100 ml)

L'approximation suivante suffit en général :

$$\frac{C_p}{C_{cr}} = \frac{P_{sg}}{20} - 0,07 \pm 0,12$$

NORDIN (122) a proposé de comparer les valeurs obtenues chez le malade, aux valeurs théoriques obtenues par le calcul. La différence étant "l'index d'excrétion du phosphore". Il est normalement égal à $0 \pm 0,12$

Cet index est augmenté en cas d'hyperparathyroïdisme primaire (et secondaire). L'étude de NORDIN ne porte que sur 4 hyperparathyroïdismes primaires.

REISS et ALEXANDER (130) n'ont pas retrouvé de corrélation entre le taux du phosphore sanguin et le rapport $\frac{C_p}{C_{cr}}$ et restent fidèles à la mesure du % RTP.

REYNOLDS (132) pense également que la mesure de l'index d'excrétion du phosphore n'est pas supérieure à celle du % RTP.

L'index d'excrétion du phosphore peut être normal au cours de l'hyperparathyroïdisme : 6 fois sur 18 pour BEISEL, 2 fois sur 7 pour HYDE (10)(81)

D - Le seuil rénal théorique du phosphore.

Ce test a été proposé par ANDERSON et étudié par HYDE et coll. (1960) chez l'hyperparathyroïdien (81).

L'épreuve consiste à provoquer une élévation linéaire de la phosphorémie en injectant par voie veineuse une solution de phosphate de sodium, pendant 3 heures. La phosphorémie doit s'élever de 80 mg/l.

La diurèse est maintenue par l'absorption de 250 ml d'eau toutes les 1/2 heure. Les urines sont recueillies toutes les 1/2 heure et le sang est prélevé dans l'intervalle. On trace un graphique représentant l'accroissement de l'excrétion urinaire du phosphore en mg/mn, en fonction du taux du phosphore sanguin.

La droite obtenue est prolongée vers le bas et coupe l'axe des abscisses en un point qui correspond au seuil rénal théorique du phosphore. En ce point en effet, la phosphaturie serait nulle.

perparathyroïdisme, on observe tantôt une élévation, tantôt un abaissement du Tm P. Ce fait est confirmé par d'autres auteurs (PRONOVE, HYDE). Il semble donc que les parathyroïdes n'aient pas d'action sur le Tm P. En conséquence, l'épreuve est sans intérêt.

F - Valeur des épreuves d'élimination du phosphore

1 - Elles ne sont utilisables qu'en l'absence d'insuffisance rénale.

Pour TALPERS, il faut que la clearance à la créatinine soit supérieure à 60 ml / mn (148).

2 - Un régime pauvre en phosphore diminue l'excrétion urinaire du phosphore aussi bien chez les sujets normaux que chez les hyperparathyroïdiens. La valeur des épreuves n'est pas améliorée par un régime pauvre en phosphore (YAMAHIRO) (159).

Un apport contrôlé de phosphore semble préférable.

3 - Valeur relative des diverses épreuves

L'étude de la C_p semble plus fidèle que celle du % RTP et de l'index d'excrétion du phosphore à BEISEL et à REYNOLDS.

Elle a l'avantage de ne pas nécessiter un dosage de la créatinine et d'autre part on sait que la clearance à la créatinine ne reflète pas toujours exactement la filtration glomérulaire (99)(149).

YAMAHIRO trouve au contraire que le % RTP est plus fidèle que la C_p (Nous avons vu qu'il prenait un chiffre élevé comme limite supérieure à la normale pour le % RTP).

GORDAN trouve que la C_p et le % RTP ont la même valeur.

REYNOLDS et RIDDICK trouvent que l'index excrétion du phosphore et le % RTP sont de même valeur.

En conclusion, il semble que la C_p , le % RTP et l'index d'excrétion du

phosphore soient de valeur comparable. Aucune de ces épreuves n'est perturbée de façon constante au cours de l'hyperparathyroïdisme. La mesure de la C_p semble préférable car sa technique est plus simple.

Quant à la mesure du seuil rénal théorique du phosphore, elle serait d'après ses promoteurs (HYDE, Mc SWINEY) plus fidèle que les autres épreuves (81)(106). Ce point demande confirmation.

4 - Interprétation

PRONOVE (125) en étudiant l'élimination du phosphore chez des témoins et des hyperparathyroïdiens ne trouve aucune différence significative. Cette publication discordante est isolée.

Les autres auteurs trouvent une augmentation de l'élimination urinaire du phosphore au cours de l'hyperparathyroïdisme, mais nous avons vu que cette augmentation n'est pas constante. Il faut ajouter qu'elle n'est pas non plus spécifique.

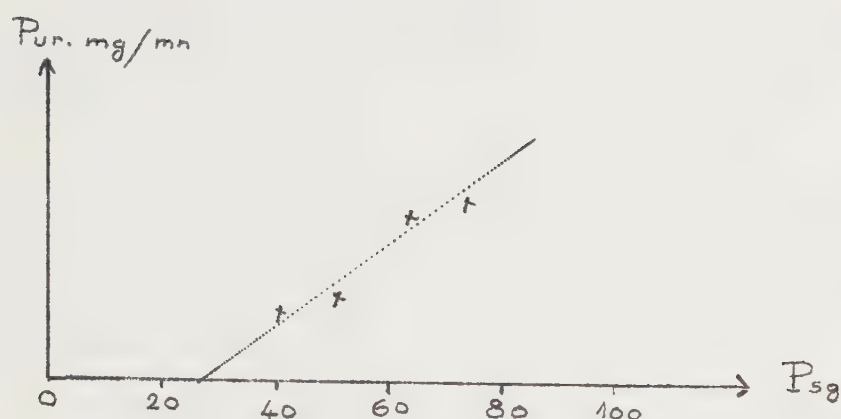
En effet, une augmentation de l'élimination urinaire du phosphore a été signalée dans de nombreuses affections.

On l'observe dans les hyperparathyroïdismes secondaires à une carence calcique, en particulier dans l'ostéomalacie (NORDIN, GORDAN, KYLE)(122)(62)(88).

On la retrouve dans toutes les tubulopathies comportant un diabète phosphaté (GORDAN, KYLE, LIEVRE, HYDE)(62)(88)(99)(81).

On peut l'observer dans :

- certaines lithiases rénales surinfectées (BOYCE)(20).
- certaines lithiases récidivantes (50 % des cas pour BRADSHAW)(21).
- certaines lithiases avec hypercalciurie idiopathique (BOYCE, HARRISON)(20)(66).
- certaines pyélonéphrites (GORDAN)(62).
- chez des néphrectomisés (REISS)(130), des ulcéreux (58).



Chez 13 hyperparathyroïdiens étudiés, le seuil rénal théorique était inférieur à 20 mg/l alors qu'il était supérieur chez les témoins. Cette épreuve serait plus fidèle que les autres, d'après ses promoteurs.

Il faut remarquer cependant qu'elle semble de réalisation délicate et que d'autre part les perfusions de phosphate ne sont pas toujours bien tolérées (LIEVRE et CAMUS)(99).

E - La mesure du Tm P

L'existence d'une réabsorption tubulaire maximum pour le phosphore a été discutée (LIEVRE et CAMUS)(99).

REYNOLDS en a tenté l'étude au cours de l'hyperparathyroïdisme (133).

Il perfuse une solution de phosphate pendant 3 h. et assure une diurèse élevée par des ingestions d'eau. Il mesure la RTP toutes les 1/2 heure. Le Tm P est atteint lorsque la réabsorption tubulaire du phosphore cesse de croître.

REYNOLDS n'a pas toujours réussi à déterminer un Tm P. Les résultats sont presque tous dans les limites de la normale. Après la guérison de l'hy-

- au cours du syndrome de CUSHING (GORDAN, KYLE), de l'acromégalie (HYDE) de l'hyperthyroïdie (KYLE).

- au cours de certaines affections s'accompagnant d'hypercalcémie: cancers métastatiques (REISS), sarcoïdose (GORDAN, CHAMBERS), myélome (GORDAN, LIEVRE, KYLE).

On peut donc trouver une augmentation de l'élimination urinaire du phosphore au cours de lithiases rénales et d'hypercalcémies non parathyroïdiennes. Ces observations font perdre beaucoup de valeur aux épreuves d'élimination du phosphore.

III - LE TEST DE FREINATION PARATHYROÏDIENNE PAR PERFUSION CALCIQUE.

Cette épreuve a été proposée par HOWARD en 1953. Le principe consiste à freiner les parathyroïdes en élevant la calcémie. On étudie les variations du phosphore sanguin et urinaire.

1 - Technique

Le protocole varie selon les auteurs.

Habituellement on fait passer en 4 h. une perfusion intraveineuse de 500 ml de soluté glucosé (ou salé) isotonique, contenant 15 mg/kg de calcium (sous forme de gluconate-glucohéptonate).

Les échantillons de sang sont prélevés avant la mise en route de la perfusion, à la fin de celle-ci, 4 h. et 20 h. après la fin de la perfusion. On y dose le calcium et le phosphore.

Les urines de 24 h. sont recueillies la veille, le jour du test, et le lendemain. On y dose le phosphore (et éventuellement le calcium).

Pour que les résultats soient interprétables, il est indispensable que les ingesta quotidiens de calcium et de phosphore soient identiques durant les jours qui précèdent l'épreuve et pendant l'épreuve.

Certains conseillent de donner un régime pauvre en calcium (moins de 200 mg/jour) de façon à stimuler les parathyroïdes avant l'épreuve de freination. Par contre, l'apport de phosphore sera normal, ou élevé (BERNSTEIN). Un régime inverse, riche en calcium et pauvre en phosphore, mettrait les parathyroïdes au repos et rendrait inefficace l'épreuve de freination (11).

2 - Résultats chez le sujet normal.

a) - La calcémie s'élève durant la perfusion. Cette élévation est variable : de 13 à 58 mg d'après HOWARD. Cette épreuve est donc dangereuse chez un sujet ayant au départ une forte hypercalcémie (supérieure à 140 mg) (CHAMBERS, LICHTWITZ). La calcémie décroît après la fin de la perfusion et revient à la normale vers la douzième heure.

b) - La phosphorémie s'élève. Elle atteint son maximum à la fin de la perfusion ou bien 4 h après. Il existe une grande dispersion dans les résultats. Cette élévation est de :

- 3 à 24 mg. pour HOWARD (79)
- 4 à 25 mg (11 en moyenne) pour SPENCER-LASZLO (146)
- 9 à 28 mg pour CHAMBERS (28)

L'élévation de la phosphorémie n'est pas due à une diminution de la phosphaturie, liée au freinage des parathyroïdes. En effet NORDIN et CHAMBERS obtiennent les mêmes variations de la phosphorémie chez les sujets hypoparathyroïdiens. (121)(28).

c) - La phosphaturie s'abaisse le jour de la perfusion calcique par rapport au jour précédent.

Cette chute de la phosphaturie traduit la freination parathyroïdienne. Elle n'est pas en rapport avec une diminution de la filtration glomérulaire (NORDIN, CHAMBERS).

La chute de la phosphaturie de 24 h. est de :

- 38 % en moyenne pour SPENCER-LASZLO (cet auteur perfuse deux fois moins de calcium que dans la technique habituelle. Son étude porte

sur 23 témoins).

- 79 % pour CHAMBERS (20 cas)
- supérieure à 21 % pour PRONOVE (6 cas) (125).
- de 34 à 72 % pour JUSTIN-BESANCON (3 cas) (73).

KYLE trouve des résultats différents selon que l'examen est pratiqué en ambulatoire ou chez des sujets alités (89).

Le lendemain de la perfusion, il existe un rebond de la phosphaturie sur lequel insiste PRONOVE. La phosphaturie est supérieure le lendemain du test à ce qu'elle était la veille du test.

Si l'on étudie plus en détail les variations de la phosphaturie, on s'aperçoit qu'elle augmente d'abord, en raison de l'augmentation de la phosphorémie, puis elle décroît quelques heures après la fin de la perfusion, traduisant alors la freination parathyroïdienne (KYLE, BERNSTEIN)(89)(11).

La chute de la phosphaturie est à son maximum 8 à 12 h. après la fin de la perfusion (KYLE, NORDIN).

En conséquence la phosphaturie de 24 h., le jour de la perfusion, est la résultante de deux effets inverses, successifs.

Pour palier cet inconvénient, KYLE propose le protocole suivant qui paraît plus satisfaisant :

On mesure la clearance du phosphore le matin du premier jour, vers 8 h.

Le soir on fait passer la perfusion calcique (de 21 à 24 h.)

On mesure de nouveau la clearance du phosphore le matin du deuxième jour (à la même heure que le premier jour).

Avec cette méthode, on évite les variations nycthémerales de la clearance du phosphore. La deuxième mesure est pratiquée au moment optimum, lorsque la freination parathyroïdienne est à son maximum, c'est-à-dire 8 h. après la fin de la perfusion calcique.

Chez le sujet normal, la chute de la C_p est d'au moins 40 %. Elle dépasse 50 % chez 9 sujets sur 11 étudiés. NORDIN obtient des résultats comparables : la chute du rapport : $\frac{C_p}{C_{cr}}$ est de 40 % environ.

3 - Au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif,

on admet que les parathyroïdes sont moins sensibles à l'épreuve de freination.

a) - Le phosphore sanguin

Il s'élève faiblement et parfois même s'abaisse.

On avait d'abord attribué cette faible variation à un défaut de freination des parathyroïdes. Nous avons vu que cette interprétation a été critiquée par CHAMBERS et par NORDIN. CHAMBERS pense que la faible augmentation de la phosphorémie est due à une déplétion du stock de phosphate, car il observe une réponse du même type chez les ostéomalaciques.

L'étude des variations de la phosphorémie n'est pas toujours fidèle car il existe une grande dispersion des résultats :

- L'élévation de la phosphorémie ne dépasse par 10 mg. dans les 5 cas de HOWARD.

- Elle est inférieure à 9 mg. dans 7 cas sur 10 pour CHAMBERS,
- toujours inférieure à 11 mg dans les 18 cas de THOMAS (149),
- de 1 à 7 mg dans les 13 cas de SPENCER-LASZLO (la quantité de calcium perfusé est moindre que dans la technique habituelle).

BOYCE trouve une élévation moyenne de la phosphorémie de 8 mg (contre 15 mg chez les témoins) mais il ne donne pas le détail des résultats (20)

Mc GEOWN trouve une élévation de la phosphorémie supérieure à 15 mg dans 6 cas sur 15 (104).

En conclusion, une faible augmentation de la phosphorémie inférieure à 8 - 10 mg. est en faveur de l'hyperparathyroïdisme, mais cette réponse

n'est pas constante, et elle peut parfois s'observer chez le sujet normal.

b) - Le phosphore urinaire

En principe la chute de la phosphaturie le jour de la perfusion est moindre que chez le sujet normal, mais les résultats sont assez discordants.

Pour HOWARD (5 cas) la chute de la phosphaturie ne dépasse pas 14 % et elle est parfois remplacée par une légère augmentation.

Pour THOMAS, (18 cas), elle est toujours inférieure à 20 %.

Pour SPENCER-LASZLO, elle est minime dans 6 cas et se situe entre 18 et 39 % dans les 6 autres cas.

Mc GEOWN observe une chute de plus de 40 % dans 6 cas et deux réponses typiques seulement (104).

CHAMBERS observe une chute de la phosphaturie qui est 8 fois sur 10 comparable à celle des témoins. Elle est de 55 % en moyenne.

BOYCE trouve que la phosphaturie du lendemain de la perfusion est plus basse que celle du jour de la perfusion (contrairement à ce qu'il observe chez les témoins).

PRONOVE insiste sur l'intérêt de l'étude du rebond de la phosphaturie le lendemain de la perfusion. Sur 18 cas, il observe, le jour de la perfusion, 15 fois une augmentation de la phosphaturie ou une chute inférieure à 13 %. Dans les 3 autres cas, la chute est supérieure à 20 % comme pour les témoins. Mais dans ces cas-là, il n'existe pas de rebond le lendemain. Ainsi pour PRONOVE, les variations du phosphore urinaire sont toujours différentes de celles des témoins, si l'on tient compte à la fois de la phosphaturie du jour de la perfusion et de celle du lendemain.

KYLE, comme nous l'avons vu, étudie les variations de la C_p . Au cours de l'hyperparathyroïdisme la chute de la C_p reste inférieure à 25 % (et 9 fois sur 11 elle n'atteint pas 20 %).

En conclusion, une chute de la phosphaturie inférieure à 20 % le jour de la perfusion calcique est un argument en faveur de l'hyperparathyroïdisme primitif. Cette réponse manque plus ou moins souvent selon les auteurs.

PRONOVE conseille de tenir compte également de la phosphaturie du lendemain de la perfusion.

KYLE propose une technique qui paraît plus rigoureuse : la mesure des variations de la C_p .

4 - Variante

GOLDSMITH (1962), a proposé récemment une variante simplifiée du test de HOWARD (60).

Il injecte seulement 180 mg de calcium en 10 mn et recueille les urines toutes les heures pendant 4 h., en commençant une heure avant l'injection. La diurèse est assurée par l'ingestion de 250 ml d'eau par heure.

On mesure dans les échantillons d'urines le rapport P/créatinine.

Chez les témoins (10 sujets) on observe une chute de ce rapport, souvent dès la première heure, alors qu'on n'observe aucune variation notable chez les 7 hyperparathyroïdiens étudiés.

5 - Valeur du test de perfusion calcique

Au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif, certains auteurs trouvent toujours des réponses anormales : BOYCE, PRONOVE, KYLE, THOMAS, HOWARD, (20)(125)(149)(79).

D'autres auteurs au contraire trouvent souvent des réponses normales : Mc GEOWN, CHAMBERS, GORDAN, GOLDZIEHER (104)(28)(62)(61).

Comment expliquer ces divergences ? Il est possible que des différences de protocole interviennent.

Par ailleurs, on a signalé des réponses anormales dans d'autres circonstances :

- chez des sujets normaux (Mc GEOWN)(104)
- au cours des tubulopathies avec diabète phosphaté (KYLE)
- Au cours des ostéomalacies, le phosphore sanguin s'élève peu (CHAMBERS) mais la C_p chute de façon importante (KYLE, NORDIN).

- Au cours des hypercalcémies non parathyroïdiennes, on observe une réponse anormale, identique à celle de l'hyperparathyroïdisme. Ce fait a été vérifié dans 3 cas par KYLE, dans 10 cas (avec calcémie supérieure à 120 mg) par THOMAS. Cet examen est donc inutile en cas d'hypercalcémie franche. KYLE pense que l'hypercalcémie spontanée a déjà freiné les parathyroïdes et rend inefficace l'hypercalcémie provoquée.

Si le test de HOWARD est sans intérêt dans les hypercalcémies franches, il reste valable pour les hypercalcémies discrètes (THOMAS) et les calcémies à la limite supérieure de la normale.

Dans ce dernier cas, il permet de distinguer les états physiologiques, des calcémies pathologiques (KYLE).

IV - ETUDE DU METABOLISME OSSEUX

A - Epreuve de perfusion calcique

SCHILLING et LASZLO ont proposé en 1951, une épreuves de perfusion calcique visant à étudier l'avidité du squelette pour le calcium.

L'augmentation de la calciurie le jour du test représente la fraction du calcium injecté qui a été éliminée. Par différence, on déduit la fraction non éliminée et l'on admet qu'elle représente la fraction fixée sur le squelette. Cette épreuve peut être couplée avec le test de Howard.

SPENCER LASZLO avec une perfusion de 469 mg obtient chez 11 hyperparathyroïdiens sur 13 une réponse normale. En moyenne 68 % du calcium injecté est fixé (57 à 89 %) contre 71 % (51 à 87%) chez les témoins (146)

LICHTWITZ et coll. avec une perfusion de 13 mg par Kg, obtiennent une fixation de plus de 85 % (93).

Cette fixation normale ou élevée du calcium injecté, contraste avec l'hypercalciurie habituelle de ces malades.

Elle montre que l'ostéogénèse est normale (SPENCER-LASZLO).

Ces résultats s'opposent à ce que l'on observe dans les métastases osseuses, la sarcoïdose, et les ostéoporoses (SPENCER-LASZLO).

Toutefois, dans deux cas d'hyperparathyroïdisme, SPENCER-LASZLO observe une fixation basse du calcium.

B - Bilan calcique

Il est variable selon les cas.

D'après ALBRIGHT, les lésions osseuses n'apparaissent que lorsque le bilan est négatif (1).

Il est positif dans 3 cas sur 6, chez les malades de LICHTWITZ, et peu modifié dans les 3 autres cas (93).

SPENCER-LASZLO, avec un régime pauvre en calcium, trouve un bilan normal dans 2 cas sur 3 (146).

Si le bilan calcique peut rester normal, malgré l'hypercalciurie, c'est grâce à l'augmentation de l'absorption intestinale. Le calcium fécal est en effet souvent très bas. (93)(146).

L'apport calcique alimentaire va donc jouer un rôle important dans l'équilibration du bilan.

C - Etude isotopique

Avec le calcium radioactif, LICHTWITZ trouve une augmentation du pool calcique (93).

Avec le strontium radioactif, GORDAN trouve une augmentation du pool minéral et du turn-over dans 30 cas sur 35, même en l'absence de signes osseux radiologiques (62)

CONCLUSION

Aucun des signes biologiques de l'hyperparathyroïdisme n'est constant aucun n'est spécifique.

Le meilleur signe biologique reste l'hypercalcémie. Nous avons vu les précautions qu'il fallait prendre pour la mettre en évidence (au besoin on instaurera un régime pauvre en phosphore).

Lorsque l'hypercalcémie est discrète ou intermittente, on pourra étayer le diagnostic à l'aide des épreuves dynamiques : étude de l'élimination du phosphore et test de perfusion calcique (Le protocole proposé par KYLE permet de pratiquer simultanément ces deux types d'épreuves).

Lorsque la calcémie est franchement élevée , le test de perfusion calcique est sans utilité, et peut même être dangereux. L'étude de l'élimination du phosphore est parfois rendue impossible par une altération notable des fonctions rénales. Le test aux corticoïdes est intéressant, mais sa valeur n'est pas décisive.

Lorsqu'il existe des signes osseux, l'étude du métabolisme osseux et la biopsie osseuse peuvent être utiles.

En pratique, il faut donc mettre en évidence l'hypercalcémie. Les épreuves dynamiques sont souvent intéressantes, mais elles ne permettent pas de porter le diagnostic à coup sûr. Il faudra donc éliminer toutes les autres causes possibles d'hypercalcémie.

Peut-on envisager une intervention exploratrice lorsqu'on n'a jamais pu mettre en évidence d'hypercalcémie ? Cette question peut se poser en particulier devant une lithiase calcique récidivante, inexpliquée. LIEVRE (100) répond par l'affirmative. Mais pour la plupart des auteurs une élévation de la calcémie (même si elle n'est que discrète et transitoire) est indispensable. Lorsque ce stigmate biologique manque, l'exploration est en règle négative (HELLSTROM)(72).

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - Diagnostic des signes cliniques et radiologiques

Etant donné le polymorphisme de l'hyperparathyroïdisme primitif, ce chapitre nécessiterait de longs développements. Nous nous contenterons de rappeler quelques points essentiels.

1 - Signes rénaux

Une lithiase rénale calcique ou une néphrocalcinose doivent toujours faire rechercher un hyperparathyroïdisme.

Il faut y penser aussi devant une polyurie, une HTA, une insuffisance rénale inexpliquée.

2 - Les signes digestifs et neuropsychiques n'ont rien de spécifique, mais ils peuvent avoir conduit au diagnostic dans certains cas.

3 - Signes osseux

Une déminéralisation diffuse fera toujours pratiquer un bilan phosphocalcique.

Les images géodiques ou tumorales de l'ostéite fibro-kystique ne devront pas être confondues avec les affections osseuses localisées, dysplasiques ou tumorales, telles la dysplasie fibreuse des os, la maladie de Paget, le kyste solitaire des os, la tumeur à myéloplaxes. Ces affections respectent le reste du squelette, alors que dans l'ostéite fibro-kystique il existe une déminéralisation diffuse associée (ALBRIGHT).

Les affections malignes du squelette (myélome, métastases) donnent, de même, des lésions généralement localisées. Mais il peut exister en outre une ostéoporose en rapport avec l'âge. Elle peuvent encore simuler l'hyperparathy-

roïdisme par l'existence fréquente d'une hypercalcémie.

B -- L'hyperparathyroïdisme secondaire

On le rencontre dans deux circonstances principales.

1 - Les états de carence calcique

On les observe surtout au cours des carences en vitamine D et des troubles digestifs chroniques. Ils sont à l'origine du rachitisme chez l'enfant, de l'ostéomalacie chez l'adulte.

Au point de vue biologique, il existe en général une tendance à l'hypocalcémie et une hypocalciurie. La C_p est augmentée, mais elle est corrigée lors de l'épreuve de perfusion calcique (121)(89).

Une hyperplasie parathyroïdienne a été observée également à l'autopsie de certains sujets présentant des ostéopathies diffuses, généralement malignes (myélome).

On peut se demander si, dans certains cas, des hyperparathyroïdismes secondaires n'ont pas été confondus avec des hyperparathyroïdismes primitifs. On trouve en effet des statistiques comme celles de Mc GEOWN (105) ou de PRONOVE (125) qui comptent une proportion anormale (30 %) d'hyperplasies éti-
quetées primitives.

2 - L'insuffisance rénale chronique

Elle s'accompagne d'une hypocalcémie qui peut être à l'origine d'une stimulation parathyroïdienne.

Dans certains cas, on peut observer des lésions osseuses analogues à celles de l'hyperparathyroïdisme primitif (décalcification diffuse et images géodiques).

Au cours des formes avancées de l'hyperparathyroïdisme, primitif avec insuffisance rénale, la calcémie tend à s'abaisser et peut revenir à la normale, tandis que la phosphorémie s'élève. Si l'on n'arrive pas à recons-

tituer l'histoire de la maladie, le diagnostic différentiel entre hyperparathyroïdisme primitif et secondaire peut être difficile (39).

C - Diagnostic des signes biologiques statiques

1 - L'hypercalciurie

C'est un symptôme fréquemment rencontré en dehors de l'hyperparathyroïdisme.

On l'observe dans 20 à 60 % des lithiases calciques.

En dehors des hypercalciuries secondaires à une hypercalcémie, les principales étiologies sont les suivantes : ostéoporose (endocrinienne ou d'immobilisation), destruction osseuse d'origine maligne, acidose hyperchlorémique d'origine tubulaire.

Mais le plus souvent, l'hypercalciurie reste idiopathique. Ce syndrome s'observe beaucoup plus souvent chez l'homme (HENNEMAN, LITIN) et s'accompagne souvent d'une hypophosphorémie (HENNEMAN).

L'exploration des parathyroïdes, pratiquée 11 fois par HENNEMAN, n'a révélé aucune anomalie (75).

2 - L'hypophosphorémie

Nous avons vu qu'il existait une grande dispersion des résultats chez les sujets normaux.

La phosphorémie peut être abaissée en dehors de l'hyperparathyroïdisme primitif : au cours de l'hypercalciurie idiopathique, au cours des tubulopathies comportant un diabète phosphaté, au cours du rachitisme et de l'ostéomalacie.

La phosphorémie peut s'abaisser au cours d'hypercalcémies non parathyroïdiennes (COPE, THOMAS) (34)(149).

3 - L'hypercalcémie

Le problème essentiel dans le diagnostic de l'hyperparathyroïdisme

primitif est d'éliminer les autres causes d'hypercalcémie.

On éliminera facilement, grâce au contexte :

- le myxoedème infantile,
- l'hypercalciurie idiopathique du nourrisson,
- l'intoxication par la vitamine D
- l'hyperthyroïdie, mais une association est possible (72),
- la sclérodermie.

Une hypercalcémie peut apparaître au cours d'une ostéoporose aiguë d'immobilisation (en rapport avec une fracture ou une paralysie brutale par exemple) et également chez un paquetique immobilisé.

Les autres étiologies posent plus souvent des problèmes :

a) - La sarcoïdose

Elle s'accompagne souvent d'une hypercalcémie. Elle peut comporter des lésions kystiques, des phalanges qu'il ne faut pas confondre avec des lésions d'origine parathyroïdienne.

On recherchera des localisations ganglionnaires et surtout médiastino-pulmonaires. On trouvera plus rarement des lésions cutanées, oculaires, parotidiennes.

Sur le plan biologique, il existe souvent une hyperprotidémie avec élévation des globulines. La calcémie revient à la normale sous l'effet des corticoïdes.

b) - Les affections malignes du squelette

Le myélome s'accompagne d'une hypercalcémie dans la moitié des cas (5). Les lésions osseuses peuvent simuler une ostéite fibro-kystique, mais il n'y a pas d'élévation des phosphatases alcalines. On s'appuyera, pour le diagnostic, sur la ponction sternale (plasmocytose) et les perturbations protidiques sanguines et urinaires.

- Les métastases osseuses sont la cause la plus fréquente d'hypercalcémie.

Sur le plan radiologique, les métastases osseuses respectent généralement les extrémités, ce qui les oppose aux lésions de l'ostéite fibro-kystique (33). Les métastases osseuses ne sont pas toujours radiologiquement décelables. La ponction sternale ou la biopsie osseuse pourront parfois aider au diagnostic.

Le cancer primitif est le plus souvent pulmonaire, mammaire, ou rénal (149)(5)(34).

Il semble que certains cancers, en particulier pulmonaires, puissent provoquer une hypercalcémie en l'absence de métastases osseuses.

Une hypercalcémie peut s'observer également au cours d'hémopathies malignes (5).

Les hypercalcémies d'origine maligne ne cèdent pas toujours aux corticoïdes (THOMAS, COPE)(149)(34).

c) - Le syndrome lait-alcalins

Il pose les problèmes diagnostiques les plus difficiles. Rappelons d'abord ce qu'est ce syndrome :

Dès 1923, HARDT et RIVERS décrivent, chez des ulcéreux traités par les alcalins, un syndrome comprenant une insuffisance rénale réversible avec alcalose.

C.L. COPE, en 1936, décèle, chez 4 malades présentant ce syndrome une hypercalcémie très marquée. Après l'arrêt du traitement, la calcémie revient à la normale en quelques jours (31).

BURNETT (1949) décrit un tableau comportant les mêmes signes biologiques, mais dont l'évolution se fait sur le mode chronique (24).

Le syndrome de BURNETT survient presque toujours des sujets masculin, porteurs d'un ulcus duodénal (MILLIEZ)(114)(115). Ces malades

ont ingéré pendant plusieurs années, souvent plus de 10 ans, des poudres alcalines et calciques, et du lait en quantité excessive.

Sur le plan biologique, il existe une insuffisance rénale marquée, avec élévation de l'azotémie. Cette insuffisance rénale s'accompagne de deux perturbations biologiques très particulières : une alcalose et une hypercalcémie (On sait que l'insuffisance rénale entraîne en règle des modifications inverses).

L'hypercalcémie ne s'accompagne d'aucun des autres signes classiques de l'hyperparathyroïdisme. En effet, la phosphorémie est élevée, les phosphatases alcalines sont normales, et il n'existe pas d'hypercalciurie.

L'hypercalcémie s'accompagne souvent de prurit et de calcification, métastatiques : oculaires surtout, péri-articulaires (parfois très importantes), rénales, artérielles, bronchiques. Le squelette est parfois le siège d'une densification localisée, exceptionnellement étendue (Milliez)(114).

Sur le plan évolutif, la suppression du lait et des alcalins entraîne une amélioration clinique et biologique.

Dans certains cas, l'amélioration ~~est rapide et franche~~. Ainsi dans les observations de Schultz et Keating (145) la calcémie revient à la normale en 4 à 16 j 16 jours, en même temps que les fonctions rénales s'améliorent. Cet aspect évolutif se rapproche de celui décrit par C.L. Cope.

Dans le syndrome décrit par Burnett, l'amélioration est moins spectaculaire. Parmi les 6 malades décrits par Burnett, 5 conservent une calcémie supérieure à la normale, malgré un régime pauvre en calcium. Signalons aussi que dans 3 cas la phosphorémie s'abaisse au dessous de 30 mg. Quatre des malades de Burnett meurent dans les mois et les années qui suivent et les 2 autres gardent une insuffisance rénale.

Dans d'autres observations, la calcémie revient à la normale après plusieurs mois, voire plus d'une année.(127)(114)

Dans l'ensemble la moitié des malades meurent d'insuffisance rénale (Milliez).

Burnett s'appuyait encore, pour éliminer l'hyperparathyroïdisme, sur le fait que 2 interventions exploratrices n'avaient pas permis de déceler d'adénome.

Depuis la publication de Burnett, on a décrit des variantes de ce syndrome. C'est ainsi que l'on a rapporté des observations :

- sans alcalose (SCHULTZ, RANDALL)(145)(127)
- avec hypophosphorémie (SCHULTZ)
- avec élévation des phosphatases alcalines (RANDALL)
- avec hypercalciurie (RANDALL)
- avec d'autres troubles électrolytiques associés (fuite de potassium ou de sodium.)

L'individualité du syndrome de Burnett a été discutée, et certains auteurs se sont demandés s'il ne s'agissait pas d'une forme particulière d'hyperparathyroïdisme où les signes biologiques seraient modifiés par l'ingestion d'alcalins (CARPENTER, O.COPE)(27)(34).

En effet, la plupart des critères de diagnostic, proposés par BURNETT ne permettent pas d'éliminer l'hyperparathyroïdisme (KYLE)(87). L'ulcus est fréquent au cours de l'hyperparathyroïdisme, et il peut avoir conduit à une thérapeutique à base de lait et d'alcalins. L'absence d'hypophosphorémie et d'hypercalciurie est sans valeur lorsqu'il existe une insuffisance rénale. L'alcalose est certes un signe très inhabituel au cours de l'hyperparathyroïdisme, mais on a pu le rencontrer. Quant aux calcifications métastatiques, elles peuvent s'observer au cours de toutes les hypercalcémies quelqu'en soit l'étiologie.

On a même fait la critique des résultats des explorations des parathyroïdes, dans les observations de BURNETT. Dans son observation n° 1, l'exploration des parathyroïdes a permis de trouver 3 glandes dont l'une fut biopsiée. Le résultat fut normal, écrit BURNETT.

Mais O. COPE reprend cette observation dans une publication de 1961. Les 3 glandes parurent hyperplasiées aux chirurgiens. Les coupes, examinées de nouveau, montrent une hyperplasie focale et peut être un adénome (34).

Dans l'observation n° 4 de BURNETT, le malade fut trouvé porteur d'une hyperplasie à cellules principales et oxyphiles, ce qui fut interprété comme une hyperplasie secondaire. Mais on sait aujourd'hui qu'un tel aspect peut se rencontrer au cours de l'hyperparathyroïdisme primitif et ce dernier diagnostic paraît beaucoup plus vraisemblable chez un sujet hypercalcémique.

Les 4 autres malades de BURNETT n'ont pas subi d'exploration parathyroïdienne, et l'auteur lui-même reconnaissait que dans ces cas l'hyperparathyroïdisme ne pouvait être exclu.

Les attaques contre l'autonomie du syndrome de BURNETT s'appuient encore sur le fait qu'on a observé des syndromes de BURNETT plus ou moins typiques, au cours d'hyperparathyroïdismes vérifiés (CARPENTER, KYLE, VERBANCK)(27)(87)(154). L'observation la plus démonstrative est celle de KYLE où l'on retrouve tous les signes biologiques décrits par BURNETT sous l'effet d'un régime pauvre en calcium, la calcémie descend de 150 mg à 113 mg. C'est la persistance d'une hypercalcémie qui fit pratiquer une intervention exploratrice et découvrir un adénome parathyroïdien.

Malgré les critiques que nous venons d'énumérer, il semble difficile de nier l'existence du syndrome lait-alcalins. En effet, deux arguments importants plaident en sa faveur.

Le premier c'est la correction des troubles biologiques par le régime. Mais il faut exiger un retour de la calcémie à un taux strictement normal. La chute de la calcémie est rapide dans les formes aiguës, elle est plus lente dans les formes chroniques.

Le deuxième argument est la négativité de l'exploration des parathyroïdes chez plusieurs malades atteints du syndrome lait-alcalins (SCHULTZ, VAN YPERSELE)(145)(152).

En conclusion, le syndrome lait-alcalins peut s'observer parfois au cours de l'hyperparathyroïdisme. Pour le diagnostic différentiel, on s'appuie-

ra sur l'évolution des signes biologiques, sous l'effet des prescriptions diététiques. Dans le syndrome lait-alcalins primitif, on doit obtenir un retour à la normale de la calcémie, mais le délai est parfois très long(plusieurs mois). La persistance d'une hypercalcémie doit faire suspecter l'hyperparathyroïdisme. Dans les cas avec insuffisance rénale sévère, une calcémie normale n'exclut pas l'hyperparathyroïdisme. Aussi dans les cas douteux, faudra-t-il explorer les parathyroïdes.

V - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

A - Les parathyroïdes

1 - Les parathyroïdes normales

a) - Nombre

Les parathyroïdes sont en général au nombre de 4, une paire supérieure et une inférieure. La parathyroïde supérieure dérive du 4^e arc branchial la paire inférieure dérive, avec le thymus, du 3^e arc branchial.

Il arrive que des parathyroïdes s'accolent et que leur nombre paraisse inférieur à 4. A l'inverse, il peut exister une et plus exceptionnellement 2, glandes surnuméraires.

b) - Topographie

Les parathyroïdes ne sont fixées par aucun tissu fibreux, elles ne sont maintenues que par leur pédicule vasculaire (COPE)(33). Elles peuvent siéger depuis le haut du larynx jusqu'au péricarde. Mais dans 90 % des cas, pour BLACK (14) les parathyroïdes siègent au contact ou au voisinage immédiat de la thyroïde. La paire supérieure est en arrière du pôle supérieur de la thyroïde à la hauteur du cartilage cricoïde. La paire inférieure se trouve derrière le pôle inférieur du lobe thyroïdien, ou bien un peu au dessous (à moins de 3 cm en général). Les glandes inférieures sont plus latérales et plus antérieures que les glandes supérieures. En général la position des glandes est symétrique (COPE).

A côté de cette situation typique, on peut trouver des variations importantes. Les glandes supérieures peuvent siéger plus haut, à la hauteur du larynx. Les glandes inférieures peuvent siéger dans le médiastin antérieur

souvent au contact ou à l'intérieur du thymus. (Pour COPE dans 10 % des cas on trouve une parathyroïde dans la capsule thymique). Les parathyroïdes siègent parfois le long ou derrière l'oesophage, rarement dans la capsule thyroïdienne, voire même dans la thyroïde (25)(70)(61)(136) ou dans un adénome thyroïdien (92).

Certaines ectopies ne sont pas dues à des anomalies de la migration embryologique, mais au volume d'une glande hypertrophiée. C'est ainsi que les adénomes sont souvent attirés dans le médiastin. Lorsque c'est un adénome d'une glande supérieure, il tend à descendre dans le médiastin postérieur, lorsque c'est un adénome d'une glande inférieure, il tend à descendre dans le médiastin antérieur (BLACK)(14).

c) Aspect macroscopique

Une parathyroïde normale mesure environ 5 x 3 x 1 mm et pèse 30 à 35 mg. Elle est ronde, ovalaire ou allongée. Sa couleur, très caractéristique, est brunâtre. Elle est de consistance molle et entourée d'une capsule translucide.

d) - Aspect microscopique

Les parathyroïdes sont formées pour moitié de cellules graisseuses. (Ces cellules n'apparaissent qu'à la puberté).

Les cellules épithéliales sont disposées en cordon et plus rarement en follicules pouvant contenir une substance colloïde. La plupart des cellules sont des cellules dites principales. Elles ont une taille de 6 à 7 microns et leur cytoplasme est légèrement éosinophile. Il peut exister une vacuolisation plus ou moins importante qui au maximum aboutit à la formation de cellules claires, assez volumineuses (10 à 15 microns) où le cytoplasme est invisible.

Il existe également des cellules oxyphiles qui sont 2 fois plus grandes que les cellules principales. Leur cytoplasme est fortement éosinophile. Ces cellules n'apparaissent qu'à la puberté.

2 - Au cours de l'hyperparathyroïdisme primaire 4 aspects pathologiques peuvent être rencontrés :

a) - Adénome

C'est l'aspect le plus fréquent.

L'adénome a une surface lisse et régulière, une consistance molle, une couleur brunâtre.

Sa taille est très variable. Il est souvent petit, et peut ne pas dépasser la taille d'une glande normale. D'après BLACK (12) l'adénome pèse moins de 100 mg dans 7 % des cas, moins de 1 g. dans la moitié des cas. Dans certains cas au contraire l'adénome est volumineux, pouvant atteindre 100 g. Il ne dépasse 10 g. que dans 10 % des cas (BLACK)(14).

L'adénome est généralement unique, mais il peut être multiple dans 5 % des cas environ. ROTH n'a jamais observé plus de 2 adénomes (136). La distinction entre adénomes multiples et hyperplasie à cellules principales n'a pas toujours été faite par certains auteurs (147).

Il existe une certaine corrélation entre le volume de tissu adénomateux et l'importance des signes cliniques et biologiques. Les formes osseuses classiques sont liées en règle à de volumineux adénomes (COPE, BLACK, HELSTROM) (33)(14)(73).

La présence d'un adénome peut provoquer une atrophie plus ou moins marquée des autres glandes (BLACK (12). Celles-ci ont alors une couleur jaunâtre qui les fait se confondre avec le tissu graisseux.(BLACK)(14).

A l'examen histologique, on note une disparition du tissu graisseux. Les cellules épithéliales sont toutes représentées, avec une prédominance pour un des types. Pour distinguer l'adénome de l'hyperplasie, il est nécessaire de trouver une zone de tissu normal en dehors de la capsule de la tumeur, ou bien de vérifier qu'une autre glande est normale (136).

b) - Hyperplasie à cellules claires

Elle a été décrite en 1934 par ALBRIGHT.

Toutes les glandes sont hypertrophiées, mais cette hypertrophie peut être plus ou moins marquée selon les glandes. Certaines peuvent paraître normales à première vue.

Le poids du tissu hyperplasié est variable, il est souvent très élevé.

Les glandes hyperplasiées ont une surface irrégulière, elles sont de couleur foncée, chocolat.

Au point de vue histologique, l'aspect est monomorphe. Tout le tissu est formé de grandes cellules claires. On ne trouve pas de tissu normal (136).

c) - L'hyperplasie à cellules principales

Elle a été décrite en 1958 par COPE et coll. (32).

L'hyperplasie intéresse les 4 glandes. L'aspect macroscopique et microscopique est celui de l'adénome. A la coupe on note parfois un aspect nodulaire.

L'hyperplasie à cellules principales fait souvent partie d'une adénomatose pluri-endocrinienne (au moins 4 cas parmi les 10 cas princeps).

Sur le plan anatomo-pathologique il n'existe aucune différence entre ce type d'hyperplasie primaire et l'hyperplasie secondaire (136).

d) - Cancer

Sa fréquence est faible.

La tumeur est dure, adhérente, blanchâtre (COPE). Les ganglions sont parfois envahis.

Le diagnostic histologique est souvent très difficile.

Les cellules sont souvent disposées en palissade autour des vaisseaux. Les mitoses sont plus ou moins nombreuses. Parfois la malignité n'est signée que par l'évolution (136).

Auteurs	Nombre de cas	Adénome unique	Adénome multiple	Hyperplasie à cell. claires	hyperplasie à cell. princ.	Cancer
ROTH 1962	394	80,5	5	4,8	6,3	4,4
BLACK 1956	207	86	6	7		1
HELLS TROM 1962	138	85	2	9	3	inf. à 1

Tableau n° 7 : Anatomie pathologique des parathyroïdes :
pourcentage des différents types de lésions.

B - Le rein

La néphrocalcinose semble constante à l'examen histologique (15). Elle a été étudiée à l'occasion d'autopsies, ou de biopsies rénales (30), (74), (50).

Les dépôts calciques siègent principalement au niveau des tubes collecteurs (30)(120)(90) Ils semblent se fixer d'abord au niveau de la membrane basale puis au niveau des cellules épithéliales qui sont plus ou moins altérées. Les tubes peuvent être atrophiés ou dilatés par place. Ils contiennent parfois des cylindres calciques.

Des dépôts calciques intéressent souvent le tissu interstitiel qui est le siège d'une réaction inflammatoire avec infiltrats à cellules rondes et fibrose.

Les glomérules peuvent être plus ou moins altérés (50)(30) ainsi que les vaisseaux.

Aussi dans les formes sévères tout le parenchyme rénal est-il intéressé.

C - L'os

L'ostéite fibro-kystique classique se caractérise par la présence de kystes et de tumeurs brunes. Les os ont souvent perdu leur rigidité. La moelle est fibreuse.

Au point de vue histologique, on trouve une résorption ostéoclastique intense et une fibrose médullaire. Les tumeurs brunes contiennent de nombreuses cellules géantes (qui sont des ostéoclastes et de nombreux ostéoblastes. On peut noter en même temps des phénomènes d'ostéogénèse : bordures ostéofides avec nombreux ostéoblastes.

Nous avons vu à propos de la biopsie osseuse que des aspects moins évocateurs pouvaient s'observer, et que le tissu osseux pouvait même paraître normal.

D - Les calcifications métastatiques

On peut les rencontrer au niveau de la média des artères, des alvéoles pulmonaires, de la muqueuse gastrique, du pancréas.

VI - PHYSIOPATHOLOGIE

A - Lésions osseuses

La physiologie nous apprend que la parathormone provoque une résorption osseuse ostéoclastique et peut être aussi, comme le pensait ALBRIGHT un mouvement du calcium et du phosphore vers le milieu extra-cellulaire, pour compenser la fuite rénale du phosphore.

Au cours de l'hyperparathyroïdisme on observe également des signes témoignant probablement d'une ostéogénèse compensatrice (ALBRIGHT)(1). Le nombre des ostéoblastes est augmenté et l'on admet que l'élévation des phosphatases alcalines traduit leur activité.

L'importance des lésions destructrices est liée au degré de sévérité de l'hyperparathyroïdisme. Quant aux réactions d'ostéogénèse, elles vont dépendre en grande partie du sens du bilan calcique.

ALBRIGHT pense que les lésions osseuses n'apparaissent que lorsque le bilan calcique est négatif. Le sens du bilan calcique dépend de l'importance respective des pertes (hypercalciurie) et des apports alimentaires. Rappelons que le lait et les laitages sont particulièrement riches en calcium (1 litre de lait contient environ 1 g. de calcium). ALBRIGHT a pu obtenir, dans un cas, une réparation des signes radiologiques osseux à l'aide d'un régime riche en calcium (1).

Lorsque le bilan calcique est négatif, on peut trouver à l'examen histologique de larges bordures ostéoïdes, qui traduisent le défaut de calci-

fication de la matrice protéique. Cet aspect, que l'on retrouve dans l'ostéomalacie, explique que l'on puisse observer parfois des traits de LOOSER-MILKMAN au cours de l'hyperparathyroïdisme (LICHTWITZ)(94) et que le squelette fixe bien le calcium lors de l'épreuve de perfusion calcique (LICHTWITZ, SPENCER-LASZLO)(93)(146).

B - Lithiase rénale

1) - L'hypercalciurie joue certainement un rôle important. On sait en effet qu'une hypercalciurie s'observe au cours de 20 à 60 % des lithiases rénales calciques. D'autre part, les affections qui s'accompagnent d'une hypercalciurie se compliquent volontiers de lithiase (ostéoporose, acidose tubulaire, hypercalciurie idiopathique, intoxication par la vitamine D, sarcoïdose).

2) - L'augmentation du pH urinaire, signalée au cours de l'hyperparathyroïdisme, joue un rôle favorisant dans la précipitation du phosphate de calcium (Eliot).

3) - Les glycoprotéides

a) - Leur rôle dans la lithiase

Les calculs ont une matrice organique de nature chimique complexe (protidique et glycoprotéidique) généralement disposée en lamelles concentriques.

Certains auteurs, principalement BOYCE et coll, ont pensé que cette matrice jouait un rôle déterminant dans la lithogénèse. Elle fixerait les cristaux de sels calciques, comme la matrice organique du tissu osseux. BOYCE (17) a trouvé une augmentation de l'excrétion urinaire des glycoprotéides chez les lithiasiques, ainsi que des modifications qualitatives par rapport aux témoins (18)(85).

Cette théorie de la lithogénèse a subi des critiques.

THOMAS (1960) trouve une excrétion urinaire normale des glycoprotéides au cours de la plupart des lithiases calciques (151).

FINLAYSON (1961) pense que la présence de glycoprotéides dans le calcul est due à un phénomène de coprécipitation. La précipitation de sels minéraux, in vitro, entraîne celle des protéines (54).

Enfin récemment KING et BOYCE (1962), ont étudié la croissance de calculs in vitro. Ils ont montré que les urines d'un sujet normal permettaient la croissance d'un calcul si l'on ajoutait du calcium. Des anomalies quantitatives ou qualitatives des glycoprotéides urinaires ne sont donc pas nécessaires à la formation d'un calcul. Toutefois la croissance du calcul se ralentit rapidement si le calcul n'est pas en contact avec la fraction non-dialysable des urines (85)

En conclusion, il semble donc que la matrice organique joue un rôle important dans l'aggrégation des cristaux minéraux, mais on n'a pas pu démontrer l'existence d'une substance organique, spécifique de la maladie lithiasique, et jouant un rôle prédominant dans la lithogénèse.

b) - Dans le cas particulier de l'hyperparathyroïdisme

Certains auteurs ont invoqué le rôle des glycoprotéides.

ENGEL a constaté au cours de l'hyperparathyroïdisme expérimental la présence de dépôts de glycoprotéides dans les tubes rénaux (44) et une augmentation des glycoprotéides urinaires (45).

BOYCE (1954) trouve une forte augmentation des glycoprotéides urinaires chez 2 hyperparathyroïdiens (17) !

ENGELDT (1958) au cours de l'hyperparathyroïdisme expérimental, trouve dans la lumière des tubes des cylindres contenant des mucopolysaccharides et ayant tendance à fixer les sels de calcium (46).

A l'inverse EDWARDS, BOYCE et DRUMOND (1961) ne trouvent pas de modifications histochimiques des mucopolysaccharides de l'épithélium urinaire, sous l'effet de la parathormone (43).

Nous avons déjà vu à propos de la physiologie des parathyroïdes que leur action sur les glycoprotéides restait douteuse.

Au total, il ne semble pas que l'on puisse considérer comme démontrés ni l'action de la parathormone sur les glycoprotéides, ni le rôle déterminant de ces dernières dans la lithogénèse.

C - Néphrocalcinose

1 - L'hypercalcémie est certainement le facteur essentiel.

En clinique, toutes les hypercalcémies peuvent se compliquer de néphrocalcinose (intoxication par la vitamine D, myxoedème infantile, sarcoïdose, syndrome de BURNETT).

Les lésions histologiques de ces néphrocalcinoses par troubles du métabolisme calcique sont très voisines de celles observées au cours de l'hyperparathyroïdisme (LAGRUE, ROYER) (90) (137).

L'expérimentation montre également qu'une néphrocalcinose apparaît au cours des hypercalcémies prolongées qu'elles soient provoquées par l'injection de sels de calcium, ou par la vitamine D.

2 - Mais d'autres facteurs interviennent peut être, comme le fait penser l'étude comparée des néphrocalcinoses expérimentales.

Les néphrocalcinoses expérimentales ont de nombreux points communs. Les dépôts calciques ont une grande affinité pour la membrane basale du tube rénal, mais ils intéressent également les cellules tubulaires qui peuvent être plus ou moins altérées et souvent nécrosées par endroit. Les cellules tubulaires nécrosées et calcifiées peuvent, soit desquamer dans la lumière tubulaire et former des cylindres calcifiés, soit être repoussées dans le tissu interstitiel.

Les résultats expérimentaux peuvent varier selon les doses et peut être selon les techniques de fixation histologique (J. FOURMAN)(55).

La topographie des dépôts calciques semble différente selon la nature du facteur déclenchant de la néphrocalcinose :

a) - Avec le gluconate de calcium, chez le rat ou la souris, les calcifi-

cations intéressent la corticale (SCHNEIDER)(144) et plus particulièrement la membrane basale de la première partie du tube contourné proximal (J. FOURMAN (55)).

MARTIN (au microscope électronique) trouve que le glomérule est également intéressé. Les dépôts calciques ne siègent pas seulement dans la membrane basale, mais aussi dans les cellules qui peuvent être plus ou moins altérées (108).

b) - Avec le phosphate de sodium, J. FOURMAN constate que les lésions débutent au niveau de la 2^e partie du tube proximal, de la branche ascendante de HENLE et des tubes collecteurs. Plus tard, la portion initiale du néphron est également intéressée (55).

c) - Avec la vitamine D, ENGFELDT (48) trouve des lésions au niveau du tube proximal et du tube collecteur. EPSTEIN obtient des lésions qui, au début, prédominent au niveau du tube collecteur, mais s'étendent également au tube distal et à l'anse de HENLE. Avec des doses plus fortes, tout le néphron est intéressé (49).

d) - Avec la parathormone, EPSTEIN (chez le chien) observe des lésions analogues à celles qu'il obtient avec la vitamine D (49).

ENGELDT (47) chez le chien traité par des doses modérées de parathormone trouve également des lésions qui prédominent dans la médullaire, alors que chez le rat, traité par des doses élevées, les lésions prédominent au niveau du tube proximal (46).

SCHNEIDER, enfin, note que chez la souris les calcifications intéressent surtout la jonction cortico-médullaire (144).

Que peut-on conclure de ces divers travaux ?

Il semble que l'hypercalcémie provoquée par le gluconate de calcium lèse surtout le tube proximal, alors que la parathormone (comme la vitamine D) donne des lésions de la médullaire et surtout du tube collecteur.

Comment expliquer cette différence ?

BAKER (7) pensait que la parathormone altérerait la membrane basale d'où la présence de dépôts calciques à son niveau. En fait on retrouve cette affinité des dépôts calciques pour la membrane basale, même lorsque la parathormone n'est pas en cause.

SCHNEIDER se demande si la parathormone en excès n'a pas une action toxique sur les cellules tubulaires. La nécrose des cellules tubulaires précéderait peut-être leur calcification. Une hypothèse assez voisine a été soulevée pour expliquer les néphrocalcinoses de la vitamine D (ROYER).

J. FOURMAN, enfin, fait jouer un rôle à l'augmentation de la phosphaturie. Les phosphates en excès seraient toxiques pour le tube rénal et provoqueraient une néphrocalcinose de topographie différente de celle obtenue par l'hypercalcémie seule.

D. - LES TROUBLES DE LA FONCTION RENALE

1 - La polyurie

En clinique on retrouve une polyurie dans toutes les hypercalcémies quelque soit l'étiologie (P. FOURMAN)(56).

L'hypercalcémie expérimentale par le chlorure de calcium (VERBANCK) (153) ou la vitamine D (EPSTEIN) provoque également une polyurie. Cette polyurie n'est pas en rapport avec un effet osmotique de l'hypercalciurie, elle témoigne d'un défaut de réabsorption tubulaire de l'eau (P. FOURMAN, EPSTEIN, VERBANCK). Elle relève en partie d'altérations fonctionnelles puisqu'elle peut disparaître lorsque l'hypercalcémie cesse.

La néphrocalcinose prédomine en règle au niveau de la médullaire et principalement du tube collecteur. Or c'est à ce niveau que s'opère la concentration de l'urine. On comprend donc qu'une hypercalcémie prolongée et compliquée de néphrocalcinose puisse parfois laisser des séquelles portant sur la concentration des urines (EPSTEIN).

Au cours de l'hyperparathyroïdisme, l'hypercalcémie est-elle seule en cause ? EPSTEIN trouve que la parathormone a une action polyurique plus marquée qu'une perfusion calcique réalisant une hypercalcémie du même taux. Mais la durée de l'hypercalcémie ne semble pas être la même dans les 2 expériences.

2 - La fuite de sodium et de potassium

Elle s'observe au cours de l'hypercalcémie expérimentale (EPSTEIN, VERBANCK). En clinique, EPSTEIN a rencontré des fuites tubulaires de potassium au cours de l'intoxication par la vitamine D.

3 - L'équilibre acido-basique

Les données sur ce sujet sont discordantes.

a) - Certains arguments font penser que l'hypercalcémie entrave l'acidification des urines.

Chez le rat, la vitamine D provoque un très léger défaut d'excrétion des ions H^+ (EPSTEIN).

En clinique P. FOURMAN trouve une diminution de l'excrétion des ions H^+ , chez les hyperparathyroïdiens. On a signalé des acidoses hyperchlorémiques au cours d'intoxication par la vitamine D (EPSTEIN, ROYER), au cours de l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson (ROYER) de l'hyperthyroïdisme (EPSTEIN)(49)(137).

b) - A l'inverse, VERBANCK, chez le chien perfusé par le chlorure de calcium, trouve une augmentation de l'excrétion des ions H^+ .

Au cours des hypercalcémies de l'enfant, les urines sont généralement acides (ROYER).

Une alcalose peut s'observer au cours de l'intoxication par la vitamine D (P. FOURMAN). THOMAS trouve généralement une élévation de la réserve alcaline au cours des hypercalcémies non parathyroïdiennes (150,)

VERBANCK trouve une acidurie paradoxale au cours de 2 hypercalcémies d'origine maligne, accompagnées d'alcalose (154).

L'élimination d'urines acides s'observe parfois au cours du syndrome lait-alcalins (BU RNETT : observation n° 1 SCHULTZ observation n° 1, 3, 4, 5, 8)(24)(145).

Il est possible qu'une déplétion potassique associée joue un rôle (VERBANCK).

Au total, il paraît difficile de conclure devant ces constatations contradictoires.

4 - L'altération des clearances et l'insuffisance rénale globale.

Une hypercalcémie supérieure à 150 mg réduit la filtration glomérulaire (OTTOLANDER cité par FOURMAN)(56).

L'hyperparathyroïdisme expérimental chez le chien provoque une réduction des clearances à l'inuline et au PAH (ENGFELDT)(47). Une amélioration lente apparaît après l'arrêt des injections de parathormone. ENGFELDT se demande si ces anomalies sont en rapport avec une action directe de la parathormone ou bien avec l'hypercalcémie.

En clinique toutes les néphrocalcinoses sévères peuvent se compliquer d'insuffisance rénale globale et d'hypertension artérielle (EPSTEIN MORITZEN ROYER). Les lésions histologiques expliquent le caractère irréversible de ces états.

Deux facteurs jouent un rôle essentiel dans le pronostic des altérations de l'hypercalcémie le degré et la durée de l'hypercalcémie. (EPSTEIN)

En conclusion, la plupart des altérations rénales de l'hyperparathyroïdisme peuvent s'expliquer par l'hypercalcémie.

E - TROUBLES DIGESTIFS

1 - Ulcus

a) - Le rôle de l'hypercalcémie a été discuté.

Son effet sur la sécrétion gastrique a donné lieu à des travaux discordants (SPIRO)(147).

ALLEN (1961) administre de la parathormone chez le chien pendant trois semaines, de façon à maintenir la calcémie entre 120 et 150 mg. Il observe une diminution de la sécrétion gastrique en volume et en acidité. Après l'arrêt du traitement la sécrétion gastrique redevient normale. A l'examen histologique il trouve une gastrite atrophique (4).

Cette expérimentation est en accord avec une observation clinique de HOWARD. Le malade était porteur d'un ulcus duodéal avec achlorhydrie. Après exérèse de l'adénome la sécrétion gastrique est réapparue (80).

Il faut signaler également que l'hypervitaminose D s'accompagne d'une achylie (ROYER).

En conclusion, il semble que l'hypercalcémie diminue la sécrétion gastrique et crée une gastrite atrophique. Cette gastrite facilite peut-être l'apparition d'un ulcus.

b) - Rôle d'une adénomatose pancréatique éventuelle

Nous avons vu que l'adénomatose pluri-endocrinienne pouvait comporter un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON. L'adénomatose pluri-endocrinienne se complique d'un ulcère dans plus de 25 % des cas. Il faut noter également que l'atteinte parathyroïdienne au cours de ce syndrome est généralement multiple. Elle est décrite tantôt sous le nom d'adénomes multiples, tantôt sous le nom d'hyperplasie à cellules principales.

Or, les ulcères rencontrés au cours de l'hyperparathyroïdisme sont en rapport avec une hyperplasie parathyroïdienne dans 25 % des cas (WILDER) soit une fréquence nettement plus élevée que dans l'hyperparathyroïdisme dans son ensemble (157). On peut donc se demander si certains ulcères de

l'hyperparathyroïdisme ne sont pas en rapport avec une adénomatose pluri-endocrinienne méconnue. On comprend ainsi que, dans ces cas-là, la sécrétion gastrique soit augmentée, comme dans l'observation d'ATLAS ou il existait justement une hyperplasie parathyroïdienne (6).

2 - Pancréatite

Sa pathogénie n'est pas claire. MIXTER pense que l'hypercalcémie est peut être un facteur favorisant (118).

F - AUTRES SIGNES

Les signes neuro-psychiques et cardiaques, les calcifications métastatiques sont liées à l'hypercalcémie.

CONCLUSION

Si les lésions osseuses sont dues à une action directe de la parathormone, les autres manifestations de l'hyperparathyroïdisme peuvent s'expliquer, pour la plupart, par l'hypercalcémie.

VII - TRAITEMENT

Il ne peut être que chirurgical, car la radiothérapie est sans effet (ALBRIGHT, HELLSTROM)(1)(69).

L'intervention doit être pratiquée par un chirurgien très expérimenté, car la recherche des parathyroïdes est souvent difficile. Elle l'est encore plus s'il faut réintervenir (1)(73).

Il faut toujours examiner les 4 glandes. COPE conseille de chercher d'abord la glande supérieure, car elle est généralement un peu plus grosse et sa position est plus constante. Ensuite si on ne trouve pas rapidement la glande inférieure homolatérale, il vaut mieux rechercher la glande supérieure du côté opposé. On la trouve souvent en position symétrique (COPE)(33).

La parathyroïde se reconnaît à sa coloration brune. Une hémostase très soigneuse est indispensable pour pouvoir l'apprécier.

Lorsque la parathyroïde est en position ectopique, son pédicule vasculaire aide souvent à la repérer (BLACK)(14).

Lorsqu'il existe un adénome, les autres parathyroïdes peuvent être hypoplasées et plus difficiles à reconnaître, car elles sont alors jaunâtres et se confondent avec le tissu graisseux.

On peut aussi confondre un ganglion lymphatique ou du tissu thyroïdien avec une parathyroïde (92). C'est pourquoi la plupart des auteurs considèrent qu'il est indispensable de pouvoir pratiquer un examen histologique extemporané (LIEVRE, ALBRIGHT, BLACK, LANE, CHUTE).

Cet examen permet d'affirmer que le tissu trouvé est bien de nature parathyroïdienne. Il permet aussi de reconnaître un petit adénome ou une hyperplasie à cellules claires. La disparition des cellules graisseuses est un argument

histologique essentiel pour affirmer qu'il ne s'agit pas d'une glande normale. (Mais cet argument est sans valeur chez l'enfant).

Lorsqu'on découvre un adénome, il faut vérifier, en principe, qu'il est unique. S'il s'agit d'un hyperparathyroïdisme léger et que l'adénome est assez volumineux, il est très probablement unique. Au contraire, s'il s'agit d'un hyperparathyroïdisme sévère et qu'on ne trouve qu'un petit adénome, il faut s'acharner à en trouver un autre (COPE)(33).

Lorsqu'on trouve une hyperplasie, il faut d'abord repérer les 4 glandes. On enlève 3 glandes en totalité. Si la quatrième est de petite taille on la laisse en place, sinon on pratique une exérèse partielle de façon à laisser un fragment de tissu correspondant à 2 ou 3 glandes normales (BLACK, COPE, ALBRIGHT)(14)(33)(1). HELLSTROM pratique quant à lui une exérèse complète (73).

Les difficultés opératoires peuvent être de causes diverses : l'adénome peut être très petit (de la taille d'une glande normale). L'atteinte de plusieurs glandes est fréquente (plus de 15 % des cas) qu'il s'agisse d'adénomes multiples ou d'hyperplasie primaire. Nous avons déjà vu à propos de l'anatomie pathologique le problème de la topographie des parathyroïdes.

L'exploration du médiastin

Lorsque l'exploration cervicale est négative et que le diagnostic d'hyperparathyroïdisme paraît très probable, il faut se résoudre à explorer le médiastin par sternotomie.

BLACK conseille de ne pratiquer cette intervention qu'un mois après l'exploration cervicale et après avoir vérifié que les signes biologiques persistent. Il arrive en effet qu'une exploration cervicale négative soit suivie d'une guérison. Il est probable que dans ces cas le pédicule vasculaire de l'adénome a été détruit au cours de l'intervention et qu'il s'est produit une nécrose de la tumeur (14).

Sur 250 cas d'hyperparathyroïdisme observés à la Mayo Clinic, la sternotomie n'a été nécessaire que trois fois (BLACK)(14). Lorsqu'on ne trouve pas de parathyroïde lors de l'exploration du médiastin, il faut enlever les restes thymiques pour examen histologique (14).

Les échecs de l'intervention ne sont pas rares. Au Massachussets général hospital, COPE (34) compte 17 échecs. HELLSTROM en compte 18 % mais il s'agit souvent de réinterventions(73). La lésion responsable est parfois retrouvée ultérieurement à l'autopsie. Exceptionnellement l'échec est du à l'existence d'une glande surnuméraire en cas d'hyperplasie (COPE).

RESULTATS

A - Suites immédiates :

1 - Les perturbations phosphocalciques

La calcémie revient à la normale en un à 4 jours.(ALBRIGHT). La phosphorémie s'élève en général. la calciurie, et la phosphaturie s'abaissent souvent de façon considérable. Les épreuves explorant la fuite rénale du phosphore se corrigent rapidement.

C'est surtout lorsqu'il existe une ostéite fibro-kystique que les suites opératoires sont marquées par une chute importante de la calcémie au-dessous de la normale (ALBRIGHT, HELLSTROM, BLACK). En même temps la phosphorémie tend à baisser et les phosphatases alcalines s'élèvent davantage (ALBRIGHT). Ces perturbations sont probablement liées à une recalcification brusque du squelette (ALBRIGHT). En outre, les parathyroïdes restantes sont souvent hypoplasées.

L'hypocalcémie post-opératoire, lorsqu'elle est intense, se complique d'une tétanie dont le traitement est souvent difficile. On prescrira du calcium intraveineux, de la vitamine D ou de l'AT 10. Il est parfois nécessaire de recourir à des perfusions très importantes de sels de calcium (100 ml de gluconate à 10 % par jour, dans un cas d'ALBRIGHT). ALBRIGHT conseille un régime riche en calcium et pauvre en phosphore. Il pense que l'absence de

phosphore empêchera le calcium ingéré de se fixer aussitôt sur le squelette (sous forme de phosphate de calcium)(1).

LICHTWITZ (93) a obtenu de bons résultats avec des injections de sulfate de magnésie, dans deux cas de tétanie rebelle(un déficit en magnésium pourrait jouer un rôle dans la tétanie post-opératoire).

Après quelques semaines à quelques mois, la calcémie revient progressivement à la normale.

2 - Sur le plan rénal

La chute de la diurèse est souvent spectaculaire. Une oligurie peut s'installer pendant quelques jours. Parfois on note une prise de poids rapide et dans certains cas même des oedèmes transitoires (30). Exceptionnellement une insuffisance rénale sévère préexistante peut s'aggraver et entraîner la mort (41).

Après un délai variable, le pouvoir de concentration urinaire s'améliore plus ou moins complètement (69).

L'évolution des clearances est discutée : aggravation modérée pour EDWALL (41), amélioration dans quelques observations isolées (30)(131)

3 - Sur le plan clinique

L'amélioration est souvent spectaculaire lorsqu'il existait une asthénie des douleurs osseuses, ou des troubles neuro-psychiques.

Très rarement on peut voir survenir une pancréatite aiguë, parfois mortelle, dans les suites opératoires (118).

B - Evolution à distance

1 - Le squelette se recalcifie très progressivement, mais les kystes vrais persistent (1).

2 - Les signes digestifs sont souvent améliorés.

La persistance d'un ulcus doit faire suspecter une adénomatose pluri-endocrinienne.

3 - Les signes rénaux

Les calculs cessent habituellement de se former (29)(100) mais l'état des fonctions rénales domine le pronostic.

Le 1/3 des malades de HELLSTROM (73) gardent des altérations importantes de la fonction rénale. Sur une série de 138 cas, 17 sont morts d'insuffisance rénale.

CHUTE (29) compte 4 décès par insuffisance rénale sur 36 cas.

A l'insuffisance rénale nous rattacherons l'hypertension artérielle. Nous avons vu qu'elle pouvait parfois apparaître dans les années qui suivent l'intervention. Huit des malades de HELLSTROM (73) sont morts de leur hypertension, le plus souvent par hémorragie cérébrale. MILNE (117) sur une série de 7 cas, observe un décès par hémorragie cérébrale et 3 hypertensions persistant après l'intervention.

4 - Récidive

Une récidive après plusieurs années est exceptionnelle. MIEHER en a observé un cas et en a retrouvé 4 autres dans la littérature (112).

CONCLUSION

L'exérèse de la lésion responsable guérit l'hyperparathyroïdisme primitif, mais l'avenir du malade dépend de l'état de ses fonctions rénales.

DEUXIEME PARTIE

RECHERCHE DE L'HYPERTHYROIDISME CHEZ DES MALADES

ATTEINTS DE LITHIASE RENALE CALCIQUE OU DE COLIQUE

NEPHRETIQUE

I - MATERIEL

Notre étude porte sur une série de 138 malades successifs, atteints de lithiase calcique ou de colique néphrétique avec cristallurie calcique.

Nous avons éliminé les lithiases qui semblaient en rapport avec une malformation de l'appareil urinaire, ou une restriction hydrique importante, ainsi que les lithiases de nature chimique différente (urique, cystinique).

Les observations ont été recueillies dans le service du Professeur P. MILLIEZ et au Centre d'exploration fonctionnelle (consultation du Docteur G. LAGRUE).

Tous les malades sont des adultes. 81 sont du sexe masculin, 57 du sexe féminin.

100 sont atteints de lithiase rénale. Dans 18 % des cas la lithiase est bilatérale. Sa durée d'évolution dépasse 5 ans dans 37 % des cas, 10 ans dans 22 % des cas.

38 sujets sont atteints de colique néphrétique.

Pour l'ensemble des malades on retrouve des antécédents familiaux

de lithiase (ou de colique néphrétique) dans 17 % des cas.

II - RECHERCHE DE L'HYPERPARATHYROIDISME

1 - Sur le plan clinique, nous avons recherché surtout les antécédents d'ulcus gastro-duodéal.

2 - Sur le plan biologique, le métabolisme phospho-calcique a été exploré au point de vue statique, et chez certains malades au point de vue dynamique.

Durant ces explorations, les malades étaient à un régime alimentaire normal.

a) - Bilan statique

Le calcium sanguin a été dosé par complexométrie (technique de GAUTHIER et PIGNARD), le calcium urinaire également. Le phosphore a été dosé selon la technique de TAUSSKY et SCHORR.

b) - Épreuves dynamiques

Pour la détermination de la clearance du phosphore et du pourcentage de réabsorption tubulaire, on a utilisé le plus souvent les urines de 24 h. parfois des échantillons prélevés sur une période de 2 h. Chez certains sujets les 2 modes de prélèvement ont été effectués afin d'en comparer les résultats.

La filtration glomérulaire a été mesurée par la clearance à la créatinine (La créatinine a été dosée selon la technique de FOLIN et WU).

L'épreuve de perfusion calcique a été pratiquée suivant la technique proposée par HOWARD. On a injecté, en 4 h. 13,5 mg/Kg de calcium (sous forme de gluconate de calcium) en solution dans 500 ml de soluté glucosé isotonique.

On a recueilli les urines de 24 heures (de 8 h. à 8 h.) émises la veille le jour de la perfusion, et le lendemain (jours 1, 2, et 3).

La calcémie et la phosphorémie ont été mesurées au début et à la fin de la perfusion (parfois aussi 4 h. après) et le lendemain.

Dans les urines on a dosé le calcium, le phosphore, et la créatinine. On a déterminé la clearance du phosphore et le % RTP.

III - RESULTATS

1 - Sur le plan clinique, on a retrouvé des antécédents d'ulcère gastro-duodénal dans 18 cas, soit 13 % des cas. Dans tous les cas, sauf 2 (ou l'histoire clinique était typique) le diagnostic avait été confirmé radiologiquement.

Douze de ces ulcères sont survenus chez des hommes, soit une fréquence de 14,8 %, six chez des femmes soit une fréquence de 10,5 %.

a) - Caractères de l'ulcère

- Son siège est duodénal 12 fois, gastrique 4 fois, non précisé 2 fois.
- Il a évolué durant plus de 3 ans dans 9 cas. Il a souvent été sévère

puisque 6 malades ont dû être opérés.

- Les malades ont pris des poudres alcalines pendant plusieurs années, dans 5 cas sur les 10 ou cette notion a été précisée.

- Dans la plupart des cas (12 cas sur 16 où la chronologie est connue) l'ulcère précède l'apparition de la maladie lithiasique.

b) - La fréquence des ulcères dans notre série de lithiasiques a été comparée avec celle trouvée dans des séries témoins (composées d'adultes)

- Parmi 1900 agents de la S.N.C.F. on a trouvé une fréquence de 1,9 %

- Parmi 1000 employés de banque on a trouvé une fréquence de 2,1 %.

Dans cette dernière statistique qui portait sur 500 hommes et 500 femmes, la fréquence était de 0,8 % chez les femmes et de 3,4 % chez les hommes.

- On a étudié également une série de 100 hypertendus et une série de 100 sujets atteints de néphropathies diverses (autres que la lithiase). Dans ces 2 séries la fréquence des ulcères étaient de 3 %.

En conclusion, dans une population témoin de 2.900 sujets adultes on trouve des antécédents d'ulcère gastro-duodénal dans 2 % des cas, avec, comme il est classique, une fréquence 4 fois plus élevée chez l'homme que chez la

femmes. Parmi 200 sujets atteints d'hypertension artérielle ou de néphropathies diverses, on trouve un résultat très voisin : 3 %.

2 - Sur le plan biologique, nous distinguerons les cas avec hyperparathyroïdisme des autres.

A - Cas où l'hyperparathyroïdisme n'a pas pu être mis en évidence

a) - Calcémie

Les résultats sont représentés sur le graphique ci-contre.

La moyenne des résultats est de 96 mg.

95 % des résultats sont compris entre 86 et 106 mg. On peut donc considérer que la normale est de 96 ± 10 mg/l.

b) - Calciurie de 24 h.

L'étude a été faite en régime normal. Nous avons pris comme limite supérieure de la normale 300 mg chez l'homme, 250 mg chez la femme.

La calciurie a été mesurée chez 116 sujets. Une hypercalciurie a été décelée 29 fois, soit dans 25 % des cas.

Parmi les sujets hypercalciuriques, 19 étaient du sexe masculin (3 d'entre eux avaient une acidose tubulaire) et 10 étaient du sexe féminin.

c) - Epreuves d'élimination du phosphore

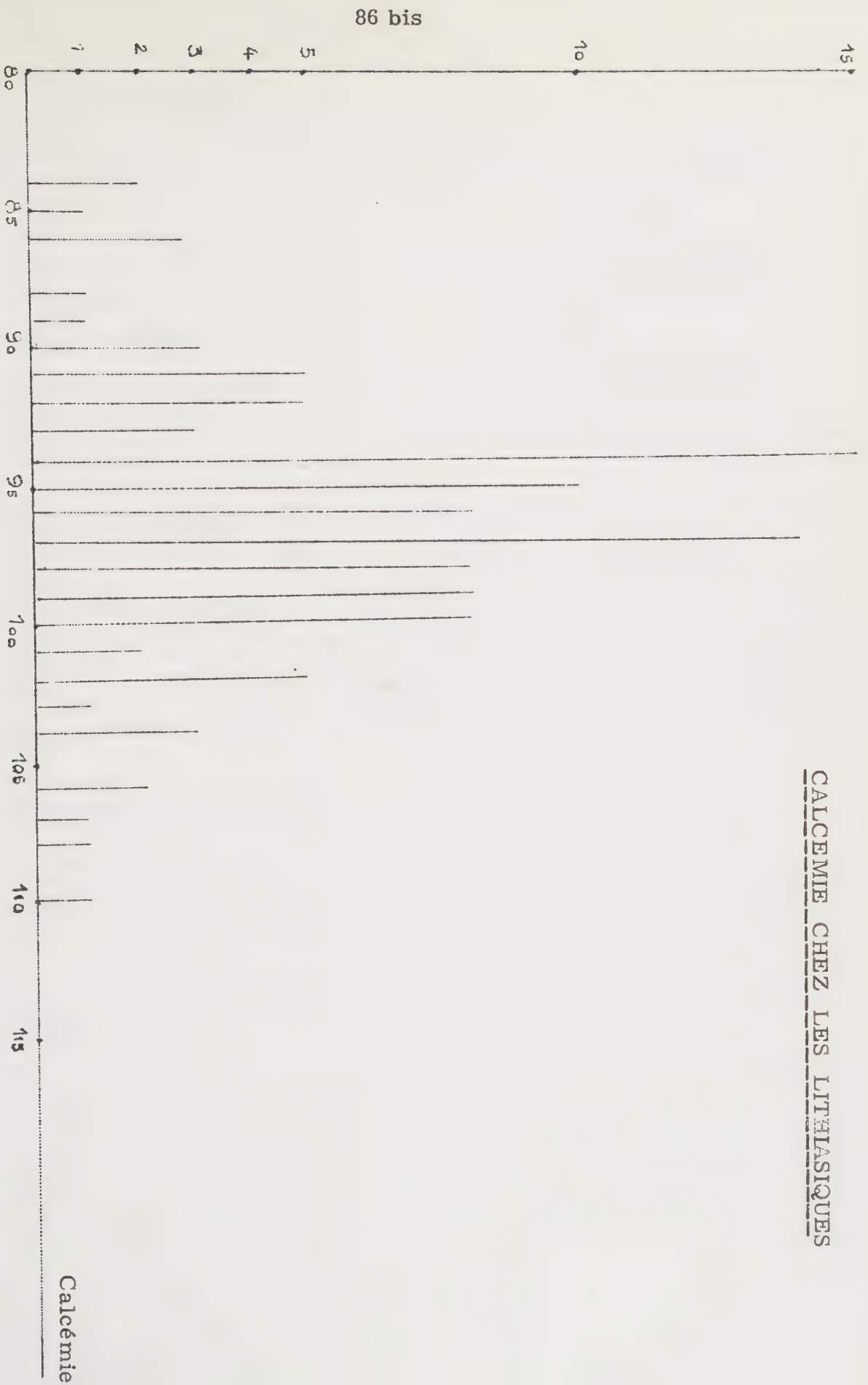
Elle ont été pratiquées chez 43 sujets. Les résultats figurent dans le tableau n° 8 (les chiffres entre parenthèses sont les résultats obtenus lorsque les recueils d'urines ont été effectués sur une période de 2 heures).

La clearance à la créatinine était supérieure à 50 ml/mn sauf dans 3 cas ou elle était comprise entre 44 et 49.

La clearance du phosphore était supérieure à 15 ml/mn dans 8 cas.

Le % RTP était inférieur à 78 % dans 9 cas et inférieur à 73 % dans 5 cas.

CALCEMIE CHEZ LES LITHIASIQUES



d) - Perfusion calcique

Cette épreuve a été pratiquée chez 2 témoins et chez 8 lithiasiques dont 6 avaient une clearance du phosphore élevée et 3 une hypercalciurie (tableaux n° 9 et 10).

Sous l'effet de la perfusion, la calcémie s'élève de 19 à 37 mg.

La phosphorémie s'élève de 10 mg ou plus chez 4 sujets. Chez les témoins l'élévation n'est que de 3 et 4 mg.

La chute de la phosphaturie le jour de la perfusion (jour n° 2) dépasse 20 % chez les 2 témoins. Elle est inférieure à 20 % ou absente chez 3 malades (PON., CLA., LEB.,).

Le rebond de la phosphaturie le lendemain de la perfusion n'a pas été constaté chez les 2 témoins, mais on le retrouve chez 4 lithiasiques.

Sous l'effet de la perfusion calcique, la clearance du phosphore chute notablement, sauf dans 1 cas (LEB.). Dans les autres cas, lorsque les malades avaient une C_p élevée, on observe un retour à la normale ou à son voisinage (BOR.) Dans certains cas la réduction de la C_p est spectaculaire (MON., BOR.,)

B - Cas d'hyperparathyroïdisme.

a) Observation n° 1

BEN... Abraham, 61 ans, entre dans le service du Professeur MILLIEZ le 11.6.60 pour un bilan rénal après une colique néphrétique gauche.

Cette crise est la première présentée par le malade. Elle n'a pas été suivie d'expulsion de calcul.

Dans les antécédents on note un ulcus du duodénum ayant débuté en 1940. Cet ulcère, qui fut vérifié radiologiquement, fut traité par protéinothérapie intraveineuse et des pansements gastriques à base de bismuth. Malgré le traitement les poussées douloureuses se sont répétées presque chaque année jusqu'à présent.

TABLEAU 8

LITHIASES RENALES SANS HYPERCALCIURIE

Nom	Sexe	Age	Ca sg	P sg	C _{cr}	C _p	% RTP
AUF	F	50	94	36	49	6,5	87
AZI	M	46	92	26	(53)	(2,8)	(94)
CLA.	M	49	97	23	54	10	71
DEN.	M	41	90	31	81 (120)	10,2 (15,4)	87 (88)
DOU.	M	27	94	28	86	21,4	74
GUI.	F	40	94	37	81	6,2	92
HOD.	F	29	89	32	56 (66)	10,2 (11,2)	82 (83)
MAR.	M	35	90	30	90	11,4	87
MAT..	M	27	100	21	98	13,8	86
MON.	M	24	95	19	111	33	51
MOR.	M	26	91	29	77	14,6	81
NOG.	M	31	96	35	44	10,3	77
PAQ	F	35	91	35	54	7,5	87
PON	M	54	98	22	89	24	73
POR	F	35	95	36	67 (98)	10,8 (9,9)	84 (90)
SIM.	M	60	84	31	81	13,7	83
SKO	M	37	92	35	105	13,5	87
SOU	M	30	97	25	48	8,7	86
TAM	F	29	80	35	69	5	92
THL.	M	42	96	36	123	18,3	85
VAN.	M	42	92	24	78 (71)	9,1 (7,1)	89 (89)
VIM.	F	36	91	31	84	11,9	86

COLIQUES NEPHRETIQUES SANS HYPERCALCIURIE

NOM	SEXE	AGE	Ca sg	P sg	C _{cr}	C _p	%RTP
CLE.	F	48	88	38	88 (100)	7,6 (6,4)	92 (94).
MAU.	M	44	96	27	66 (107)	15,6 (4,8)	71 (96)
RAH	M	51	91	29	(156)	(7,2)	(95).

LITHIASES AVEC HYPERCALCIURIE

NOM	SEXE	AGE	Ca sg	P sg	C _{cr}	C _p	% RTP
BAZ.	M	31	100	40		16,4	85
BOR.	M	37	99	28	106	54	
BOU.	F	29	98	32			83
CAN.	M	48	95	29	104 (117)	13,5 (10,5)	87 (91)
CHA.	M	26	95	33	114	16,2	81
GAC.	F	64	99	27	82	11	78
GIS.	F	46	90	31	95	13,2	86
HIR.	M	31	96	27			63
LEB.	M	40	95	32		20,8	
LES.	M	44	94	30			80
PER.	M	28	98	31	(100)	(9,8)	(90,5) acido- se tu- bulaire
SCH.	M	39	96	25	89	15	83
SEN.	M	55	93	28	104	19	71 Acid. Tub.

LITHIASES AVEC ULCUS

NOM	SEXE	AGE	Ca	P sg	C _{cr}	C _p	% RTP
ALL	M	32	94	27	50	11,3	78
CAR.	F	34	98	29	58		81
GEN.	M	41	92	31	64	10,9	83
STE.	M	41	95	26	55	3,9	86
VID.	M	44	100	31	68		64

	témoin n°1	témoin n°2	VIG.	PON.	THI.	MON.	CLA.
Ca sg							
0	94	91	85	97	96	95	97
4è h;	120	115	112	116	126	121	120
8è h	97	99		104	108	102	132
24 è h	95	95	85	95	96	95	109
P sg							
0	41	46	31	24	36	19	23
4è h	45	49	36	31	42	43	29
8è h.	39	48		25	51	45	42
24è h	41	45	33	25	44	31	31
P ur 24/h							
Jour 1	600	570	207	703	950	900	1100
2	464	272	72	825	546	445	940
3	590	386	235	700	814	1100	1200
% RTP							
Jour 1	87	88	91	78	85	51	71
2	91	91	97	(90)	88	84	73
3	89	88	92	79	86	71	73
C _p							
Jour 1	10,1	8,6	4,5	20,5	18,3	33,3	10,1
2	7,8	5	1,5	(12)	8,6	10	7,5
3	10,2	10,1	5,2	19,4	15,6	29	10,1
Ca ur/24h							
Jour 1	124	152	62	243	258	288	128
2	571	272	78		820	277	442
3	168	119	39	313	303	272	168
% de ré- tention de calcium					40 %	100 %	40 %

TABLEAU 9 : Epreuve de perfusion calcique (sujets n'ayant pas d'hypercalcémie)

NB : pour PON. les chiffres entre parenthèses sont les résultats obtenus avec les urines recueillies entre la 5è et la 8è heure après la perfusion.

	LAC	BOR.	LEB.	GIL (Hyperpara- thyroïdisme)
Ca sg				
0	94	99	95	104
4è h	116	119	132	132
8è h.	102			117
24 h.	91	100	100	105
P sg				
0	37	28	32	29
4 ...	47	28	50	30
8 è h.	45			30
24 h.	31	38	35	25
P ur/24 h				
jours 1	1435	875	960	1222
2	525	375	1220	896
3	425	800	1500	1040
% RTP				
jour 1	77			73
2	87			78
3	91			80
C				
jour ^p 1	26,8	54	20,8	25,8
2	11,5	17	23	24,4
3	7,9	36	19,7	27
Ca ur.				
jours 1	459	462	680	380
2	408	862	1200	664
3	186	485	550	499
% de réten- tion du calcium			52 %	

TABEAU 10

Epreuve de perfusion calcique (sujets hypercalciuriques)

L'examen clinique apporte peu d'éléments. Le malade pèse 85 kg pour une taille de 1,78 m. L'examen cardio-vasculaire est normal. La pression artérielle est de 14/8. Le reste de l'examen est négatif.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- pas de protéinurie
- compte d'Addis normal
- urée sanguine 0,45 g/l
- uricémie : 57 mg
- clearance à la créatinine : 70 ml/mn
- calcémie : 110, 112, 115 mg
- phosphorémie : 26, 27 mg
- phosphatases alcalines : 2, 2 U.B.
- calciurie de 24 h. 15 et 32 mg
- phosphaturie de 24 h : 1.400 mg.
- % RPT : 56 %
- urographie intraveineuse : pas de lithiase, ni de néphrocalcinose visible.
- tubage gastrique après histamine : achlorhydrie.

Le malade est transféré dans le service du Docteur LIEVRE pour compléter le bilan :

- calcémie : 108, 107, 107 mg
- phosphorémie : 26, 27, 28, 31
- calciurie, 150, 191, 168, 230 mg/24 h.
- radiographies osseuses : le crâne et les phalanges ne montrent pas d'anomalies. Il existe une disparition de la lamina dura. Au niveau du tiers inférieur du radius droit, on note 4 images transparentes, en coup d'ongle, allongées selon l'axe de l'os.

- ponction bioëie de la crête iliaque (7 juillet 1960) :

"Fragment trop petit pour permettre de juger de l'architecture générale de l'os. La corticale montre des canaux de Havers très discrètement élargis, avec de minces bordures ostéofides, ainsi que de petites plages d'os

immature et des images de remaniement sous périosté. Pas d'ostéoclasie, ni de bordure ostéoblastique.

Conclusion : image de déminéralisation discrète se rapprochant de celle de l'ostéomalacie "(Mme LIEVRE).

Le malade est opéré le 18.10.60 par le Docteur CHIGOT.

Compte rendu opératoire :

"Incision transversale de Kocher des plans peauciers. Incision médiane du raphé et section entre deux ligatures du sterno-cléido-yoïdien puis du sterno-thyroïdien. On dégage le lobe thyroïdien gauche. Repérage des artères thyroïdiennes gauches, supérieure et inférieure. il n'y a rien d'évident. On place une compresse. On se porte alors vers le lobe thyroïdien droit. Dégagement des 2 pédicules thyroïdiens : il n'y a pas non plus d'adénome évident. On se reporte à la face postérieure du lobe gauche. Dissection d'un lobule postérieur, macroscopiquement paraissant de nature thyroïdienne, c'est ce que l'histologie vérifie immédiatement. Dissection du pédicule thyroïdien inférieur gauche. On découvre, dans la graisse, une lentille brunâtre, qui est donnée à l'histologie. L'histologiste (Mme LIEVRE) dit "parathyroïde nettement hyperplasique". Au niveau de la thyroïdienne supérieure gauche, on extériorise un lobule parathyroïdien entouré de graisse, notablement plus gros que normalement on n'y touche pas. On se reporte à l'artère thyroïdienne droite inférieure qui est disséquée. On découvre dans ses arborescences une parathyroïde de taille et de couleur normales. On se porte enfin vers la thyroïdienne supérieure droite, et l'on trouve une lentille très semblable à celle qui a été prélevée en bas et à gauche, on l'enlève. l'histologiste répond : "parathyroïde hyperplasique".

En résumé, en fin d'intervention, on a certainement laissé une parathyroïde supérieure gauche, on a disséqué et peut être abimé une parathyroïde inférieure droite, on a enlevé 2 parathyroïdes hyperplasiques, supérieure droite et inférieure gauche.

Fermeture au catgut des plans musculaires. Drainage de REDON. Soie et agrafes sur la peau. Durée : 2 heures)".

Dans les suites opératoires le malade est frappé par la disparition de son asthénie. Il n'y a pas de tétanie.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

Dates	Calcémie	Phosphorémie	Calciurie par 24 h	Phosphaturie par 24 h
24.10.60	92	30		
25.10	95	30		
26.10	103	40		
27.10	99	36	104	1.400
28.10	99	35	120	1.550
29.10	96	33	122	1.250
30.10	98	33	202	1.565
31.10	99	35		

Examen histologique des parathyroïdes (Madame LIEVRE)

"Le fragment retiré au siège de la parathyroïde inférieure gauche comporte une parathyroïde de type semi-compact, dont le parenchyme normalement entremêlé de tissu adipeux montre toutefois une grande densité cellulaire avec de volumineux noyaux et une congestion vasculaire assez marquée. Attendant à cette parathyroïde, on trouve un adénome du diamètre d'une petite lentille (3,5 mm) dont l'aspect compact tranche nettement sur l'image aérée de la parathyroïde. Cet adénome est engainé d'une mince capsule fibreuse et parcouru d'un abondant stroma collagène qui se ramifie en de fines lamelles enserrant les lobules du parenchyme glandulaire. Celui-ci est fait de cellules principales moyennement colorées et possédant des noyaux ronds ou ovalaires assez volumineux mais de taille remarquablement homogène dans les différents type de cellules que nous avons observés. En général, les cytoplasmes sont plutôt petits par rapport au noyau, ils sont finement granuleux et ont des limites peu visibles, dans ce type les cellules sont groupées en cordons, en trabécules, elles sont tout à fait comparables à celles de la parathyroïde voisine. En d'autres points, les cytoplasmes sont plus volumineux et les cellules grou-

pées en cordons, avec des noyaux basaux a disposition palissadique et plaqués au contact des gaines collagènes, cependant qu'on peut distinguer un canalicule de drainage formé par la juxtaposition des apex cellulaires. Enfin, certaines plages sont constituées de cellules d'aspect hypersecrétant, avec un volumineux cytoplasme aux contours polygonaux par pression réciproque et aux contours visibles. Vaisseaux congestifs, zones hémorragiques et sinusoides dilatés, en particulier au pôle opposé au pédicule.

Le fragment pris dans la région de la parathyroïde supérieure droite est effectivement une parathyroïde volumineuse (5 mm x 3 mm x 3 mm) et qui garde de petites zones semi-compactes mais dont la majeure partie montre des images d'hyperplasie et les mêmes aspects cellulaires que l'adénome, c'est-à-dire des cellules petites à limites peu nettes (c'est le type cellulaire de l'autre parathyroïde) et des cellules volumineuses d'aspect hypersecrétant. Il existe en outre une congestion vasculaire intense et l'on trouve en un secteur assez étendu des kystes tapissés de cellules glandulaires qui forment un épithélium cubique; ces kystes sont bourrés d'hématies, avec quelques cellules desquamées (il ne s'agit pas de sinusoides, car on n'y retrouve nulle part un endothélium vasculaire si lâche soit-il).

Enfin, il y a de nombreuses petites plages hémorragiques et une plus vaste qui fuse dans le tissu adipeux d'enveloppe.

En conclusion ; il existe :

- 1 - un petit adénome attenant à une parathyroïde un peu hyperplasique.
- 2 - Une parathyroïde hyperplasique avec aspect d'hypersecrétion.

Ce cas peut probablement appartenir au type décrit par COPE sous le nom d'hyperplasie à cellules principales (parce que la parathyroïde à laquelle l'adénome est attenant, est hyperplasique. Mais ce diagnostic n'est que probable car on n'a pas une vue de l'appareil parathyroïdien dans son intégralité). D'autres auteurs diraient : " adénomes multiples".

Le malade sort le 1er novembre 1960

Depuis sa sortie, le malade a été revu par le Docteur LIEVRE. Il va bien, il ne présente aucun trouble digestif. Son poids est de 94 kg. Le 15 Novembre 1962 sa calcémie était à 100 mg et sa phosphorémie à 22 mg.

En conclusion, il s'agit d'un hyperparathyroïdisme primitif se traduisant par un ulcus duodénal évoluant depuis une vingtaine d'années et s'accompagnant d'une achlorhydrie. Le diagnostic fut porté à l'occasion d'une colique néphrétique, la première présentée par le malade. Les signes osseux étaient des plus discrets.

Am point de vue biologique on note une élévation modérée de la calcémie et une diminution du % RTP. La calciurie était normale (malgré l'absence d'insuffisance rénale).

L'intervention a mis en évidence une hyperplasie à cellules principales (probable). Les suites ont été favorables.

NB : nous remercions vivement le Docteur LIEVRE qui a bien voulu nous communiquer les résultats des examens pratiqués dans son service.

B - Observation n° 2 :

GIL. Claude, 23 ans, présente une lithiase rénale bilatérale évoluant depuis 10 ans. Les calculs sont composés d'oxalate de calcium.

On ne retrouve aucun antécédent personnel notable. Dans les antécédents familiaux, on note des coliques néphrétiques.

L'examen clinique est négatif, les radiographies osseuses sont normales.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants :

- Clearance à la créatinine : 110 ml/mn
- Calcémie : 110, 115, 107, 105, 104.
- Phosphorémie : 28, 29, 29.
- Calciurie : 960, 380

- Phosphaturie : 1.220 mg/24 h.
- % RTP : 73 %
- Clearance du phosphore : 28,6 ml/mn
- L'épreuve de perfusion calcique figure dans le tableau n° 10.

En conclusion, le malade est atteint d'une lithiase calcique bilatérale évoluant depuis 10 ans. On retrouve à plusieurs reprises une hypercalcémie. Il existe en outre une hypercalciurie et une élimination rénale élevée de phosphore. La perfusion calcique ne réduit pas la clearance du phosphore. Le tableau biologique est donc tout à fait typique de l'hyperparathyroïdisme. Malheureusement, l'exploration cervicale n'a pas permis de trouver les parathyroïdes et d'apporter ainsi la confirmation du diagnostic.

IV - COMMENTAIRES

1 - Sur le plan clinique

Parmi 138 malades atteints de lithiase rénale ou de colique néphrétique, nous avons trouvé des antécédents d'ulcus gastro-duodénal dans 13 % des cas.

Parmi 2.900 témoins nous trouvons une fréquence de 2 %.

L'association ulcus-lithiase n'est donc pas fortuite. On retrouve dans la littérature quelques données sur ce sujet.

KRETSCHMER (1939) étudiant 680 ulcéreux trouve qu'une lithiase suit ou précède l'ulcère dans 8 % des cas. Mais parmi 1.260 lithiasiques, il ne retrouve des antécédents ulcéreux que dans 2, 6 % des cas (86).

BECKER à l'autopsie de 99 lithiasiques trouve une lithiase dans 4 % des cas.

FRAME chez 300 ulcéreux trouve une lithiase dans 5,7 % des cas (57)

Ces auteurs ont donc constaté que l'ulcère gastro-duodénal s'accompagnait d'une lithiase rénale dans 4 à 8 % des cas. Cette fréquence est nette-

ment supérieure à celle de la population générale (que l'on estime à 1 % environ)

Comment interpréter cette association ?

Nous avons vu que l'hyperparathyroïdisme pouvait comporter à la fois une lithiase rénale et un ulcus. Mais nous n'avons retrouvé cette étiologie que dans un cas sur les 18 que nous avons observés. Dans un autre cas la calcémie était à 108 mg. Peut-être s'agissait-il également d'un hyperparathyroïdisme (la malade a été perdue de vue). Quoiqu'il en soit, dans la majorité des cas il faut invoquer un autre mécanisme.

Malgré certaines données expérimentales (91) il est peu probable qu'une atteinte rénale favorise l'apparition d'un ulcus. Chez nos malades atteints de néphropathies ou d'hypertension artérielle nous trouvons un pourcentage d'ulcères voisin de la normale.

Il semble au contraire que ce soit l'ulcère qui favorise l'apparition de la lithiase rénale. En effet l'ulcère précède le plus souvent la lithiase. On peut invoquer deux facteurs (116). D'abord l'alcalose urinaire liée à l'hypersecretion chlorhydrique (habituelle au cours de l'ulcère duodénal). Ensuite la prise prolongée de poudres alcalines et calciques. On retrouve cette notion dans la moitié des cas où elle a été précisée.

Les lithiases survenant chez des ulcéreux pourraient donc représenter des formes dégradées du syndrome "lait-alcalins". Précisons que nous n'avons pas trouvé d'alcalose métabolique dans les 8 cas où elle a été recherchée.

Au total, l'association d'une lithiase rénale et d'un ulcus gastro-duodénal doit faire penser à l'hyperparathyroïdisme, mais on ne pourra qu'assez rarement en faire la preuve.

2 - Sur le plan biologique

a) - Calcémie

La valeur normale pour le laboratoire du service est de 96 ± 10 mg. Ce chiffre est en accord avec celui admis par la plupart des auteurs. Des va-

leurs supérieures à 105 - 106 mg sont donc suspectes.

En dehors de nos deux cas d'hyperparathyroïdisme, 5 malades avaient des calcémies supérieures à 105 mg: deux cas à 106, un cas à 107, un à 108 et un à 110 mg. Ces malades n'ont malheureusement pas pu être revus. Il est possible qu'un ou plusieurs d'entre eux soient atteints d'hyperparathyroïdisme.

b) - Calciurie

Elle est de peu de secours pour le diagnostic.

L'hypercalciurie manquait dans un de nos cas d'hyperparathyroïdisme, Elle est fréquente en dehors de l'hyperparathyroïdisme.

c) - Les épreuves d'élimination rénale du phosphore.

La C_p et le % RTP semblent de valeur comparable.

L'élimination du phosphore est assez souvent augmentée au cours des lithiases rénales, en l'absence d'hyperparathyroïdisme (8 cas sur 43).

Ces examens ne semblent donc avoir qu'un intérêt relatif dans le dépistage de l'hyperparathyroïdisme. Par contre ils peuvent apporter un argument diagnostique d'appoint lorsque la calcémie est à la limite supérieure de la normale.

d) - Test de perfusion calcique

Les variations du phosphore sanguin sont sans intérêt. Chez les témoins on a observé une très faible augmentation, du type de celle décrite au cours de l'hyperparathyroïdisme. Nous avons vu que cette constatation a déjà été faite par d'autres auteurs.

L'étude des variations du phosphore urinaire donne des résultats variables. On n'a pas toujours observé le rebond décrit par PRONOVE. En fait il faut des précautions diététiques très strictes pour que les résultats soient interprétables.

L'étude des variations de la C_p semble la plus intéressante. Normale-

ment la C_p chute notablement sous l'effet de la perfusion calcique.

Dans 2 cas où la C_p était très élevée (54 et 33 ml/mn) la perfusion calcique a entraîné une chute spectaculaire. On peut interpréter ces cas comme des hyperparathyroïdismes secondaires. Il est possible qu'un diabète calcique puisse entraîner un état de carence calcique avec hyperparathyroïdisme secondaire. C'est ce mécanisme qu'on pourrait invoquer chez BOR. dont la calciurie est de 462 mg/24 h.

A l'opposé si la C_p est élevée et non réductible par une perfusion calcique, deux éventualités sont possibles.

Dans la première, il s'agit d'une tubulopathie avec diabète phosphaté. Dans ce cas il n'y a pas d'hypercalcémie. Le cas de LEB. peut servir d'exemple.

Dans la deuxième éventualité, il s'agit d'un hyperparathyroïdisme. Il existe alors une hypercalcémie (cas de GIL.)

CONCLUSIONS

1 - La lithiase rénale est le symptôme le plus fréquent de l'hyperparathyroïdisme. On l'observe dans 3/4 des cas environ.

2 - 3 à 5 % des lithiases rénales calciques sont d'origine parathyroïdienne.

3 - Pour reconnaître l'origine parathyroïdienne d'une lithiase, la clinique est de peu de secours.

L'association ulcus lithiase ne relève que rarement de l'hyperparathyroïdisme (un cas sur les 18 que nous avons observés).

Les signes osseux radiologiques manquent le plus souvent. Lorsqu'ils existent ils n'ont souvent aucun caractère spécifique.

4 - Le diagnostic repose donc sur les signes biologiques.

- L'hypercalcémie est le stigmate biologique essentiel. La plupart des auteurs considèrent que sa présence est indispensable au diagnostic. Mais pour mettre en évidence cette hypercalcémie, un certain nombre de précautions sont nécessaires.

Tout d'abord il faut que le dosage soit effectué dans un laboratoire très entraîné et où la limite supérieure de la normale soit bien précisée. Celle-ci se situe habituellement aux environs de 105 mg/l. En outre, il faut répéter les dosages 3 à 5 fois, car les hyperparathyroïdismes avec hypercalcémie discrète ou intermittente sont très fréquents.

- L'hypophosphorémie, l'hypercalciurie ont beaucoup moins d'intérêt. La première est très inconstante, la seconde peu spécifique. Les phosphatases alcalines ne sont élevées que lorsqu'il existe des lésions osseuses.

- Les épreuves d'élimination du phosphore (C_p , % RTP) ne peuvent être pratiquées que si la filtration glomérulaire reste voisine de la normale. Ces épreuves sont intéressantes mais non spécifiques.

- L'épreuve de perfusion calcique permet de reconnaître les hyperparathyroïdismes secondaires. Elle peut apporter un argument diagnostique, utile lorsque la calcémie est à la limite de la normale.

5 - En pratique, il faut donc penser à l'hyperparathyroïdisme devant toute lithiase rénale calcique, et même devant une simple colique néphrétique d'allure primitive. Il faut rechercher avec soin une élévation de la calcémie.

Si l'hypercalcémie est douteuse, les épreuves dynamiques (épreuves d'élimination du phosphore, test de perfusion calcique) ont un grand intérêt.

Si l'hypercalcémie est franche, les épreuves dynamiques ont moins d'intérêt. Ce qu'il faut surtout c'est éliminer toutes les autres causes possibles d'hypercalcémie. Il faut penser, avant tout, aux affections malignes (principalement celles qui intéressent le squelette), à la sarcoïdose, et au syndrome "lait-alcalins".

6 - Le diagnostic devra être porté le plus précocement possible, avant l'installation de lésions rénales sévères et irréversibles.

7 - Pour la thérapeutique, le malade sera confié à un chirurgien très entraîné à la chirurgie parathyroïdienne. L'intervention est en effet généralement délicate, car la lésion responsable est souvent de petite taille, parfois multiple, et de topographie très variable.

Vu, le Président de Thèse
Professeur P. MILLIEZ

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBRIGHT F. et REIFFENSTEIN E.C.

Parathyroid glands and metabolic bone diseases.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1948

- 2 - ALBRIGHT F., AUB J.C. et BAUER X.

Hyperparathyroidism. A common and polymorphic condition as
illustrated by 17 proved cases from one clinic.
J.A.M.A. 1934, 102, 1276

- 3 - ALBUQUERQUE P.F.

Etiologie de la lithiase rénale. Analyse de 275 cas.
Rein et foie, 1962, 4, III - 1

- 4 - ALLEN J.E. et ELLIOT D.W.

Gastric response to induce hyperparathyroidism
Surg. forum, 1961, 12, 285

- 5 - ARDAILLOU R., et SLAMA R.

Le rôle de l'hypercalcémie dans l'insuffisance rénale des affections
malignes. Actualité néphrologiques 1960
p. 27 (Flammarion).

- 6 - ATLAS D.H., GABERMAN P., et EISENBERGER H.L.

Syndrome of masked hyperparathyroidism. Ann. Intern. med.
1956, 44, 1195

- 7 - BAKER R., REAVEN G. et SAWYER J.

Ground substance and calcification : the influence of dye binding on ex-
perimental néphrocalcinosis.
J. Urol. 1954, 71, 511

- 8 - BAKER R. et SISON F.

Demonstration of altered tissue mucopolysaccharides in renal calcu-
lous disease by selective staining technics.
J. Urol. 1954, 72, 1032

- 9 - BEARD D.E. et GOODYAR W.E.

Hyperparathyroidism and urolithiasis
J. Urol. 1950, 64, 638

- 10 - BEISEL W.R., GERARD E.S., BARRY K.G., HERNDON E.G., MERONEY J. W.H. et KYLE L.H.

Phosphate abnormalities in hyperparathyroidism.
Metabolism, 1961, 10, 771

- 11 - BERNSTEIN D., KLEEMAN C.R., ROCKNEY R., DOWLING J.T., et MAXWELL M.H.

Studies on the renal clearance of phosphate and the role of the parathyroid glands in its regulation.
Metabolism, 1962, 22, 641

- 12 - BLACK B.M.

Surgical aspects of hyperparathyroidism.
Collected papers of the Mayo Clinic, 1954, 46, 244

- 13 - BLACK B.M.

Hyperparathyroidism, with particular reference to treatment
Arch. Surg. 1956, 72, 830

- 14 - BLACK B.M.

Tumors of the parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism
Am. J. Surg. 1958, 95, 395

- 15 - BLOCH - MICHEL H

Le rein de l'hyperparathyroïdisme primaire
Actualité néphrologiques 1960, p.41 (Flammarion).

- 16 - BOGDONOFF M.D., WOODS A.H., WHITE J.E., et ENGEL F.L.

Am. J. Med. 1956, 21, 583 -Hyperparathyroidism.

- 17 - BOYCE W.H., GARVEY F.K., NORFLEET C.M.

Ion binding properties of electrophoretically homogeneous mucoproteins of urine in normal subjects and in patients with renal calculous disease
J. Urol. 1954, 72, 1019

- 18 - Id.

The metal chelate compounds of urine
Am. J. Med. 1955, 19, 87

- 19 - BOYCE W.H., POOL C.S., KING M. et KING J.S.

Organic matrix of urinary . Macro-radiographic comparison of

crystalline structure with microscopic and histochemical studies.
Acta Radiol. 1958, 50, 543

20 - BOYCE W.H. et BRADSHAW H.H.

Differentiation of hyperparathyroidism and other diseases associated with urinary calculi.
J. Urol. 1961, 85, 223

21 - BRADSHAW H.H., BOYCE W.H., MOORE CL., et HOLLEMAN I.L.

Renal stones and the parathyroids.
Surg. Gynec. Obst. 1962, 115, 171

22 - BREEN M. et FREEMAN S.

Plasma calcium distribution in relation to parathyroid function.
Am. J. Physiol. 1961, 200, 341

23 - BRICAIRE H. et TOURNEUR R.

Lithiase rénale et glandes endocrines
Lithiase urinaire p.194 (Vigot, Paris 1955).

24 - BURNETT C.H. COMMONS R.C., ALBRIGHT F. et HOWARD J.E.

Hypercalcemia without hypercalciuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency : a syndrome following prolonged intake of milk and alkali.
New. Engl. J. Med. 1949, 240, 787

25 - CALVET J.P., BORDIER Ph. SCEMAMA P., HIOCO D. et LICHWITZ A.

7 cas d'ostéose parathyroïdienne. Etude critique de l'adénomectomie et de ses suites.
Ann. Chir. 1961, 15, 681

26 - CARLSON K.P., BATES H.B. et BOYCE W.H.

Death due to parathyroid crisis
J. Urol. 1960, 84, 219

27 - CARPENTER H.M. et PAUTLER E.E.

Hyperparathyroidism with renal insufficiency. Report of a case confused with the "Burnett syndrome".
New Engl. J. Med. 1954, 250, 453

28 - CHAMBERS Jr. E.L., GORDAN G.S., GOLDMAN I. et REIFENSTEIN Jr E.C.

Test for hyperparathyroidism : tubular reabsorption of phosphate, phos-

phate deprivation, and calcium infusion.
J. Clin. Endocr. Metab. 1956, 16, 1507

29 - CHUTE R.,

Clinical aspects of hyperparathyroidism with special reference to urology
J. Urol. 1939, 41, 762

30 - COHEN S.I., FITZGERALD M.G., FOURMAN P., GRIFFITHS, W.J., et de WARDENER H.E.

Polyuria in hyperparathyroidism. Quart. J. Med. 1957, 26, 423

31 - COPE C.L.

Base changes in the alkalosis produced by the treatment of gastric ulcer with alkalies.
Clin. Sci. 1936, 2, 287

32 - COPE O., KEYNES W.H., ROTH S.I., CASTLEMAN B.

Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands.
Ann. Surg. 1958, 148, 375

33 - COPE O.

Hyperparathyroidism : diagnosis and management.
Am. J. Surg. 1960, 99, 394

34 - COPE O., BARNES B.A., CASTLEMAN B., MUELLER G.C.E., et ROTH S.I.

Viscissitudes of parathyroid surgery
Ann. Surg. 1961, 154, 491

35 - COPP D.H., CAMERON E.C., CHENEY B.A., DAVIDSON A.G., HENZE K.G.

Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium.
Endocr. 1962, 70, 638

36 - COPP D.H. et Mc INTOSH H.W.

Excretion of calcium by the kidney.
Rein et foie 1962, 4, I, 11

37 - COSTE F., DELBARRE, CHAOUAT Y.

Ostéose parathyroïdienne à marche rapide, pseudo-syndrome de Milkman, pseudo-paraplégie, phosphaturie normale.
Rev. Rhumat. 1953, 20, 502

38 - COTTET J., VITTU C., CANARELLI G.

Calciuries et lithiases urinaires.

Rein et foie, 1962, 4, II - 29

39 - CROSNIER J., VAN YPERSELE de STRIHOU

Troubles du métabolisme calcique dans l'insuffisance rénale.

Actualités néphrologiques 1960, p. 9, Flammarion.

40 - DECHAUME M., LAYANI F., WELTI H., CHAOUAT Y.

Ostéose parathyroïdienne à évolution par poussées, avec manifestations maxillaires, pancréatiques et oculaires.

Rev. Rhumat. 1958, 25, 669

41 - EDVALL C.A.

Renal function in hyperparathyroidism.

Acta chir. Scand 1958, suppl. 229

42 - EDWARDS G.A. et DAUM S.M.

Increased spinal fluid protein in hyperparathyroidism and other hypercalcemic states.

Arch. Intern. Med. 1959, 104, 29

43 - EDWARDS C.N., BOYCE W.H., DRUMOND Jr C.S.

Studies on urothelium II. Effect of parathyroid extract, vitamine D and dihydro-tachysterol on some histochemical characteristics of canine transitional epithelium

J. Urol. 1961, 86, 364

44 - ENGEL M.B.

Mobilisation of mucoprotein by parathyroid extract.

Arch.path. 1952, 53, 339

45 - ENGEL M.B. et CATCHPOLE H.R.

Excretion of urinary mucoprotein following parathyroid extract in

rats. Proc. Soc. Exper. biol. Medc. 1953, 84, 336

46 - ENGFELDT B., GARDELL S., HELLSTROM J., IVEMARK B., RHODIN J.
STRANDH J.

Effect of experimentally induced hyperparathyroidism on renal function and structure.

Acta endocr. 1958, 29, 15

47 - ENGFELDT B., GARDELL S., LAGERGREN C.

Studies of renal function and structure in experimental hyperparathyroidism.

Acta chir. Scand. 1962, 123, 137

48 - ENGFELDT B., RHODIN J., STRANDH J.

Studies of kidney ultrastructure in hypervitaminosis D.

. acta chir. Scand. 1962, 123, 145

49 - EPSTEIN F.H.

Hypercalcemia and renal function.

Rein et foie, 1962, 4, II - 141

50 - EVANS B. et ZUTSHI D.

Hyperparathyroidism revealed by renal biopsy

Brit. Medic. J. 1962, n° 5294, 1739

51 - FABRE J.

Les troubles du métabolisme phospho-calcique dans la lithiase urinaire. La Lithiase urinaire (Vigot 1955), p.52

52 - FETTER T.R., Mc CUSKEY B.M.

Hyperparathyroidism and urolithiasis

J. Urol. 1960, 84, 213

53 - FEY B., LEGRAIN M. SIFALAKIS J.

La lithiase réno-urétérale calcique

Presse Medic. 1957, 65, 371

54 - FINLAYSON B., VERMEULEN C.W., STEWART E.J.

Stone matrix and mucoprotein from urine

J. Urol. 1961, 86, 355

55 - FOURMAN J.

Two distinct forms of experimental nephrocalcinosis in the rat

Brit. J. Exper. Path. 1959, 40, 464

56 - FOURMAN P.

Retentissement fonctionnel renal des hypercalcémies

Actualités néphrologiques 1960, p.27 (Flammarion).

57 - FRAME B. et HAUBRICH W.S.

Peptic ulcer and hyperparathyroidism.
Arch. Intern. Med. 1960, 105, 536

58 - FROMM G.A. et coll.

Parathyroid function in patients with peptic ulcer
Acta endocr. 1959, 32, 448

59 - GOLDMAN L., GORDAN G.S., CHAMBERS Jr. E.L.

Changing diagnostic criteria for hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 1957, 146, 407

60 - GOLDSMITH R.S., MASON Jr. A.D., HALL W.H., POWERS J.F.

A rapid calcium infusion test for hyperparathyroidism.
J. Clin. endocr. metab. 1962, 22, 741

61 - GOLDZIEHER J.W., HEANEY J.P. et FAIRWEATHER M.J.

Problems in diagnosis and management of functioning parathyroid tumors
J.A.M.A. 1957, 164, 1054

62 - GORDAN G.S.

Current status of laboratory tests for hyperparathyroidism.
Acta endocri 1960, sup. 51, 463

63 - GORDAN G.S., LOKEN H.F., BLUM A. et TEAL J.

Renal handling of calcium in parathyroid disorders.
Metabolism. 1962, 11, 94

64 - GUEGUEN Y.

Un nouveau cas d'ostéose parathyroïdienne.
Rev. Rhum. 1958, 25, 514

65 - GWINUP G. et SAYLE B.

Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperparathyroidism
Ann. Intern. Med. 1961, 55, 1001

66 - HARRISON A.R.

The diagnosis of primary hyperparathyroidism in cases of renal lithiasis
Brit. J. Urol. 1960, 32, 383

67 - HARRISON H.E.

Vitamine D and calcium phosphate transport.
Pediatric 1961, 2, 531

68 - HAUSMANN E.A.

Reevaluation of the effect of the parathyroid hormone on mucopolysaccharide metabolism.
Endocr. 1961, 68, 722

69 - HELLSTROM J.

Primary hyperparathyroidism. Observations in a series of 50 cases
Acta endocr. 1954, 16, 30

70 - Id.

Calcification and calculus formation in a series of 70 cases of hyperparathyroidism.
Brit. J. Urol. 1955, 27, 387

71 - id.

Hyperparathyroidism and gastro-duodenal ulcer.
Acta Chir. Scand. 1959, 116, 207

72 - Id.

Explorative surgery for suspected hyperparathyroidism.
Acta chir. Scand. 1962, 123, 371

73 - Id.

L'hyperparathyroidisme primaire
Triangle 1962, 5, 169

74 - HELSTROM J., BIRKE G., EDVALL C.A.

Hypertension in hyperparathyroidism
Brit. J. Urol. 1958, 30, 13

75 - HENNEMAN P.H., BENEDICT P.H., FORBES A.P. et DUDLEY H.R.

Idiopathic hypercalciuria
New Engl. J. Med. 1958, 259, 802

76 - HEYMAN A.M., LOMBARDO L.J.

The urologist's role in the diagnosis of hyperparathyroidism.
J. Urol. 1960, 83, 727

77 - HODGKINSON A. et PYRAH L.N.

The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin.
Brit. J. Surg. 1958, 46, 10

78 - HODGKINSON A. et PYRAH L.N.

Hypercalciuria in relation to renal calculi.
Rein et foie, 1962, 4, 11, 23

79 - HOWARD J.E., HOPKINS T.R., CONNOR T.B.

Ca certain physiologic response to intraveinoux injection of calcium salts into normal and hyperparathyroid persons.
J. Clin. Endocr. Metab. 1953, 13, I

80 - HOWARD J.E., FOLLIS R.H., YENDT B.R., et CONNOR T.B.

Hyperparathyroidism. Case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma, and a study of the incidence of necroses in parathyroid adenomas.
J. Clin. endocr. Metab. 1953, 13, 997

81 - HYDE R.D., VAUGHAN JONES R., Mc SWINEY R.R. et PRUNTY F.T.G.

Investigation of hyperparathyroidism in absence of bone disease.
Lancet 30 janv. 1960, 250

82 - JUSTIN BESANCON L. LAMOTTE BARRILLON S., LAMOTTE M. GRIVAUX M., SEGRESTA J.M. et BENE P.

Epithelioma parathyroïdien hypersecrétant. Parathyréo-toxicose mortelle.
Sem. Hop. Paris 1962, 38, 984

83 - JUSTIN BESANCON L., KLOTZ H.P. BARBIER P., CLEMENT D., PERROT.

Etude de la phosphaturie provoquée après perfusion calcique, nouvelle épreuve fonctionnelle parathyroïdienne.
Ann. d'endocr. 1954, 15, 405

84 - KEATING Jr. F.R.

Diagnosis of primary hyperparathyroidism. Clinical and laboratory aspects.
J.A.M.A. 1961, 178, 547

85 - KING J.S., et BOYCE W.H.

Some experiments on the relation of urinary macro-molecules to stone growth.
Rein et foie, 1962, 4, II - I

86 - KRETSCHMER H.L. et BROWN R.C.

Do alkalis used in the treatment of peptic ulcer cause kidney stones ?
J.A.M.A. 1939, 113, 1471

87 - KYLE L.H.

Differenciation of hyperparathyroidism and the milk-alkali (Burnett) syndrome.

New Engl. J. Med. 1954, 251, 1035

88 - KYLE L.H., SCHAAF M. CANARY J.J.

Phosphate clearance in the diagnosis of parathyroid dysfunction.

Am. J. Med. 1953, 24, 240

89 - KYLE L.H. CANARY J.J. MINTZ D.H. de LEON A.

Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone.

J. Clin. Endocr. Metab. 1962, 22, 52

90 - LAGRUE G., FRITEL D., MILLIEZ P.

Les néphrocalcinoses

Rev. Prat. 1959, 9, 613

91 - LAMBLING A., HARDOUIN J.P., BONFILS S. et LAUMONIER R.

Ulcère gastrique, experimental

Arch. Mal. App. Digestif. 1953, 42, 447

92 - LANE T.J.D., STEPHENS E.B., MULLANEY J.M., JESSOP W.J.E.

Renal calculi caused by parathyroid disease.

Irish J. Med. Sci. 1961, 429, 395

93 - LICHTWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER P., PARLIER R.

Diagnostic biochimique des hyperparathyroïdies primitives.

Sem. Hop. Paris 1960, 36, 3022

94 - LICHTWITZ A., de SEZE S., PARLIER R., HOICO D., BORDIER P.

La parathyroïde glande de protection du capital calcique.

Presse Medicale 1961, 69, 1015

95 - LIEVRE J.A.

L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques.

Thèse Paris 1931

96 - Id.

Les glandes parathyroïdes

Ann. Endocr. 1950, 11, 686

97 - LIEVRE J.A. et CHIGOT P.L.

Un cas d'ostéose parathyroïdienne à forme lithiasique pure.
Bull. Mem. Soc. Medic. Hop. Paris 1955, 71, 489

98 - LIEVRE J.A.

L'hyperparathyroïdisme.
Presse Medicale, 1957, 65, 2011

99 - LIEVRE J.A. et CAMUS J.P.

Le coefficient d'épuration plasmatique (clearance) du phosphore minéral en clinique.
Rev. Rhum. 1961, 28, 9

100 - LIEVRE J.A. et CAMUS J.P.

Hyperparathyroïdisme et lithiase rénale.
Rein et foie 1962, 4, III - 7

101 - LIEVRE J.A. et HAMBURGER J.

Comment reconnaître et traiter l'hyperparathyroïdisme primitif
Presse Médicale 1962, 70, 1685

102 - LITIN R.B., DIESSNER G.R., et KEATING Jr. F.R.

Urinary excretion of calcium in patients with renal lithiasis
J. Urol. 1961, 86, 17

103 - Mc. GEOWN M.G.

Effect of parathyroidectomy on the incidence of renal calculi
Lancet 18 mars 1961, 586

104 - Id.

Discussion on the diagnosis of hyperparathyroidism
Proc. Roy. Soc. Medec. 1961, 54, 639

105 - Id.

Hyperparathyroidism amongst patients with renal calculi
Brit. J. Urol. 1962, 32, 389

106 - Mc SWINEY R.R., PRUNTY F.T.

Discussion on the diagnosis of hyperparathyroidism.
Proc. Roy. Soc. Med. 1961, 54, 639

107 - MATHER H.G.

Hyperparathyroidism with normal serum calcium
Brit. Med. J. 1953, 2, 424

108 - MARTIN J.C.

Recherches sur la néphrocalcinose expérimentale. Etude au microscope électronique.

Thèse Paris n° 139, 1961

109 - MAURAT J.P.

Le magnésium en pathologie. L'expansion scientifique franc. (1 vol.) .
p.32

110 - MELICK R.A., HENNEMAN P.H.

Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney stone clinic.

New Engl. J. Med. 1958, 259, 307

111 - MIEHER W.C., HARTSOCK R.J., GEOKAS M.C., BALLARD H.S. et FRAME B.

Peptic ulcer as a manifestation of familial polyendocrine disease

J.A.M.A. 1962, 179, 854

112 - MEIHER W.C., THIBAudeau Y. et FRAME B.

Primary hyperparathyroidism.

Arch. Intern. Med. 1961, 107, 361

113 - MILLIEZ P. et LAGRUE G.

Données récentes sur la pathogénie des lithiases rénales calciques.

Acquisitions médicales récentes, 1959, 203 (Flammation)

114 - MILLIEZ P., RYCKEWAERT A., LAGRUE G., FRITEL D., BERTRAND J;

Insuffisance rénale avec hypercalcémie, alcalose sanguine et néphrocalcinose chez les sujets porteurs d'ulcus du duodenum et soumis à une alcalinothérapie et à une calcithérapie intensives.

Bull. Mem. Soc. Medic. Hop. Paris. 1957, 73, 339

115 - MILLIEZ P. et LAGRUE G.

Syndrome de Burnett. Actualités néphrologiques
1960, p.71 (Flammarion - 1 vol).

116 - MILLIEZ P., LAGRUE G. et NAUCIEL Ch.

Lithiase rénale et ulcus gastro-duodénaux

Rein et foie 1962, 4, III - 19

117 - MILNE J.

Primary hyperparathyroidism.

New England. J. Medec. 1954, 251, 265

118 - MIXTER C.G., KEYNES W.H., et COPE O.

Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism

New. Engl. J. Medec. 1962, 266, 265

119 - MOLDAWER M.P., NARDI G.L., RAKER J.W.

Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence.

Am. J. Medic. sci. 1954, 228, 190

120 - MORTENSEN J.D., EMMET J.L.

Nephrocalcinosis : a collective and clinicopathologic study

J. Urol. 1954, 71, 389

121 - NORDIN E.C., FRASER R.

Effect of intravenous calcium on phosphate excretion.

Clin. Sci. 1954, 13, 477

122 - NORDIN E.C.

Primary and secondary hyperparathyroidism.

Adv. intern. Medec. 1958, 9, 81

123 - NORRIS E.H.

The parathyroid adenoma. A study of 322 cases.

Surg. Gynec. Obst. (Supp. intern. abstr. surg.) 1947, 84, I

124 - PICARD J.

Action de la parathormone sur le métabolisme phosphocalcique.

Presse Medecale, 1955, 63, 1320

125 - PRONOVE P. et BARTER F.C.

Diagnosis of hyperparathyroidism.

Metabolism. 1961, 10, 349

126 - PRONOVE P., BELL N.H., et BARTER F.C.

Production of hypercalciuria by phosphorus deprivation on a low calcium intake : a new clinical test for hyperparathyroidism.

Metabolism. 1961, 10, 364

127 - RANDALL Jr. R.E., STRAUSS M.B. et NEELY W.F.

The milk alkali syndrome.

Arch. Intern. Medec. 1961, 107, 163

128 - RANDALL R.V. et KEATING Jr. F.R.

Serendipity in the diagnosis of primary hyperparathyroidism.

Am. J. Medic. Sci. 1958, 236, 575

129 - RASMUSSEN H.

Hyperparathyroid hormone, nature and mechanism of action.

Am. J. Medec. 1961, 30, 112

130 - REISS E. et ALEXANDER F.

Tubular réabsorption of phosphate in the differential diagnosis of metabolic bone disease.

J. Clin. Endocr. metab. 1959, 19, 1212

131 - REUBI F.

Néphrologie clinique

(Masson 1961, 1 vol.) p.500

132 - REYNOLDS T.B., LANMAN H., TUPIKOVA N.

Reevaluation of phosphate excretion tests in the diagnosis of hyperparathyroidism.

Arch. intern. Med. 1960, 106, 48

133 - Id

Maximum tubular reabsorption of phosphate (Tm P) in hyperparathyroidism.

J. Clin. Endocr. Metab. 1960, 20, 1136

134 - RICHEL G.

Physiologie de l'excrétion rénale du calcium.

Actualités néphrologiques 1960, (Flammation) p.51

135 - RIDDICK F.A. et REISS E.

Hyperparathyroidism. Analysis of recent experiences, clinical spectrum, and diagnostic tests.

Ann. Intern. Med. 1962, 56, 183

136 - ROTH S.I.

Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism.

Arch. Pathol. 1962, 73, 495

137 - ROYER P et FREDERICH A.

Le rein de l'hypervitaminose D et des hypercalcémies idiopathiques chez l'enfant.

Actualités néphrologiques 1960, p.55, Flammarion.

138 - RICKEWAERT A.

Anatomie et physiologie du tissu osseux adulte.

Rev. Prat. 1959, 9, 1043

139 - SAINT GOAR W.T.

Was ist die ursache ?

J. Clin. Endocr. metab. 1954, 14, 1569

140 - Id.

Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. A review of 45 cases.

Ann. Intern Med. 1957, 46, 102

141 - SANDERSON P.H.

General considérations on phosphate and calcium metabolism.

Rein et foie 1962, 4, I - 1

142 - SCHAAF M et KYLE L.H.

Mesurement of per cent renal phosphorus réabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism.

Am. J. Medic. Sci. 1954, 228, 262

143 - SHETLAR M.R., HOWARD R.P., JOEL W., COURTRICHT C.L. et REIFENSTEIN E.C.

The effect of parathyroid hormone on serum glucoprotein and seromocoid levels and on the kidney of the rat. Endocrinology 1956, 59, 532

144 - SCHNEIDER A.F., REAVEN E.P., et REAVEN G.

A comparaison of renal calcification produced by parathyroid extract or calcium gluconate.

Endocrinology, 1960, 67, 733

145 - SCHULTZ D.A. et KEATING F.R.

Milk alkali syndrome. Reveiw of 8 cases.

Arch. Intern. Medec. 1955, 95, 460

146 - SPENCER LASZLO H., LEWIN I et SAMACHSON J.

Studies of calcium metabolism in hyperparathyroidism with special reference to the calcium tolerance test.

Acta medica Scand. 1961, 170, 547

147 - SPIRO H.M.

Hyperparathyroidism, parathyroid "adenomas" and peptic ulcer.
Gastro-enterology, 1960, 39, 544

148 - TALPERS S.J. et STEIN J.D.

Tubular réabsorption of phosphorus as a mesure of parathyroid activity.
Metabolism, 1959, 8, 170

149 - THOMAS W.C., CONNOR T.B. et MORGAN H.G.

Some observations on patients with hypercalcemia exemplifying problems in differential diagnosis, especially in hyperparathyroidism
J. Lab. Clin. Med. 1958, 52, 11

150 - Id

Diagnostic considerations in hypercalcemia
New Engl. J. Med. 1959, 260, 591

151 - THOMAS J., DECHOSAL J., THOMAS E., RABUSSIER H., GIRARD M.
ABOULKER P. et DESGREZ P.

Etude comparative entre les mucoprotéines sériques et urinaires dans la lithiase rénale.
J. d'urol. 1960, 66, 679

152 - VAN YPERSELE de STRIHOU Ch et CROSNIER J.

Sur les accidents rénaux avec alcalose et hypercalcémie survenant chez les sujets gastralgiques (syndrome de Burnett).
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1961, 6, 779

153 - VERBANCK M. et KAHN R.J.

Effets de l'hypercalcémie aiguë sur la concentration sanguine et l'excrétion urinaire des électrolytes chez le chien.
Rev. Franc. Etud. Clin. Biol. 1962, 7, 722

154 - VERBANCK M. , TOUSSAINT Ch., KAHN R.J. et LAMBERT P.P.

Hypercalcémie et alcalose en dehors du syndrome de Burnett
J. d'urol. 1960, 66, 693

155 - WALSER M.

The separate effects of hyperparathyroidism. hypercalcemia of malignancy, renal failure and acidosis on the state of calcium phosphate and others ions in plasma.
J. Clin. Invest. 1962, 41, 1454

156 - WASSERMAN R.H. et COMAR C.L.

The parathyroids and the intestinal absorption of calcium, strontium and phosphate ions in the rat.
Endocrinology 1961, 69, 1074

157 - WILDER W.T., FRAME B. et HAUBRICH W.J.

Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism : an analysis of 52 cases.
Ann. intern. Medec. 1961, 55, 885

158 - WOOD B.S.B., GEORGES W.H., et ROBINSON A.W.

Parathyroid adenoma in a child presenting as rickets.
Arch. dis. Child. 1958, 33 46

159 - YAMAHIRO H.S. et REYNOLDS T.B.

Phosphate excretion in normal and hyperparathyroid subjects with controlled phosphate intake
Metabolism , 1962, 11, 213
